Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Die Prognose der diabetischen Ketoacidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRIEDERIKE KOSSEL
aus Tübingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0071

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Die Prognose der diabetischen Ketoacidose

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
FRIEDERIKE KOSSEL
aus Tübingen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. D. Luft
2. Berichterstatter:	Privatdozent Dr. M. B. Ranke

gedruckt bei H.-J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Herrn Privatdozent Dr. Luft danke ich herzlich für seinen Rat und seine Anregungen zu der vorliegenden Arbeit.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	METHODIK	
	2.1. Versuchsplan	4
	2.2. Erhebung der Daten	4
	2.3. Methodik der klinisch-chemischen Untersuchungen	5
	2.4. Statistische Methoden	5
III.	ERGEBNISSE	7
	3.1. Gesamtauswertung	7
	3.1.1. Morbidität	7
	3.1.2. Geschlecht	7
	3.1.3. Alter	8
	3.1.4. Erkrankungszeitpunkt	9
	3.1.5. Dauer des Diabetes mellitus	10
	3.1.6. Charakterisierung des Diabetes mellitus	11
	3.1.7. Subjektive Symptome und Therapiebeginn	11
	3.1.8. Einweisungsdiagnose	12
	3.1.9. Diabetesbehandlung vor Auftreten der DKA	13
	3.1.10. Auslösende Ursache	13
	3.1.11. Begleiterkrankungen	14
	3.1.12. Diabetisch spezifische Folgeerkrankungen	15
	3.1.13. Medikamente, die vor der Aufnahme zusätzlich eingenommen wurden	16
	3.1.14. Klinischer Befund bei Aufnahme	16
	3.1.15. Laborwerte bei Aufnahme	19
	3.1.16. Flüssigkeitsbilanz	24
	3.1.17. Laborwerte der ersten 24 Stunden	25
	3.1.18. Entlassungsbefunde bei den Überlebenden	28
	3.1.19. Diabetesbehandlung bei Entlassung	29

Seite

3.2. Prognostisch bedeutsame Variablen 30
3.2.1. Allgemeiner Parameter 31
3.2.2. Begleiterkrankungen 32
3.2.3. Diabetisches Spätsyndrom 32
3.2.4. Therapie vor der DKA 33
3.2.5. Klinischer Aufnahmebefund 33
3.2.6. Laborchemische Befunde bei Aufnahme 34
3.2.7. Unterschiede bei Früh- und Spätverstorbenen 35
3.2.8. Unterschiede bei Spätverstorbenen und Überlebenden nach 48 Std. Therapie 37
3.3. Art der Behandlung als prognostischer Faktor 37
3.3.1. Beschreibung der verglichenen Patientengruppen
3.3.2. Behandlungsdauer und Insulinverbrauch bis zur Normalisierung der Laborparameter 39
3.3.3. Vergleich der hoch- und niedrig dosiert Behandelten, eingeteilt nach dem Severitätsindex von PENSE 41
3.3.3.1. Behandlungsdauer und Insulinverbrauch
3.3.3.2. Beziehung der Flüssigkeits-Bicarbonat- und Kaliumsubstitution zur Blutzucker-, Bicarbonat-, bzw. Kaliumkonzentration im Blut 42
3.4. Überprüfung des PENSE-Severitätsindex 42
3.5. Änderung des Erscheinungsbildes im Lauf der Jahre 47

Seite

3.5.1. Allgemeine Parameter 47
3.5.2. Therapie vor Auftreten der DKA 50
3.5.3. Auslösende Ursache 50
3.5.4. Begleiterkrankungen 51
3.5.5. Klinischer und laborchemischer Aufnahmebefund 52
3.5.6. Anwendung von oralen Antidiabetica 53
3.5.7. Dauer des stationären Aufenthaltes 53

IV. DISKUSSION 54
4.1. Prognostisch bedeutsame Variablen 54
4.1.1. Zeitpunkt der Erkrankung 54
4.1.2. Geschlecht 54
4.1.3. Alter 55
4.1.4. Dauer des Diabetes mellitus 56
4.1.5. Diabetesbehandlung vor der DKA 56
4.1.6. Auslösende Ursache der DKA 57
4.1.7. Begleiterkrankungen 58
4.1.8. Symptomatik bei Aufnahme 59
4.1.8.1. Bewußtseinsstörung 59
4.1.8.2. Schock, Pulsfrequenz, Blutdruck, Hautbeschaffenheit 60
4.1.8.3. Atemstörungen 61
4.1.8.4. Foetor 61
4.1.8.5. Urinausscheidung 62
4.1.8.6. Körpertemperatur 62
4.1.8.7. Neurologische Ausfälle 62
4.1.9. Laborwerte bei Aufnahme 63
4.1.9.1. Blutgasanalyse 63
4.1.9.2. Blutzuckerkonzentration 64
4.1.9.3. Osmolalität 65
4.1.9.4. Elektrolyte 66
4.1.9.5. Anionendefizit 67
4.1.9.6. Harnsäure 68
4.1.9.7 Harnpflichtige Substanzen 68
4.1.9.8. Blutbild 70
4.1.9.9. Urinstatus 70

Seite

4.2. Unterschiede bei Früh- und Spätverstorbenen 71
4.2.1. Manifestationscoma, Einweisungsdiagnose 71
4.2.2. Begleiterkrankungen, diabetisches Spätsyndrom 72
4.2.3. Klinischer Aufnahmebefund 73
4.2.4. Laborchemische Aufnahmedaten 73
4.2.5. Laborparameter 48 Stunden nach Therapiebeginn 73
4.2.6. Zusammenfassung 74
4.3. Überprüfung des PENSE-Index 75
4.4. Art der Behandlung als prognostischer Faktor 77
4.5. Änderung des Erscheinungsbildes der DKA von 1969 bis 1981 82

V. ZUSAMMENFASSUNG 83

VI. LITERATURVERZEICHNIS 85

VII. ANHANG 91

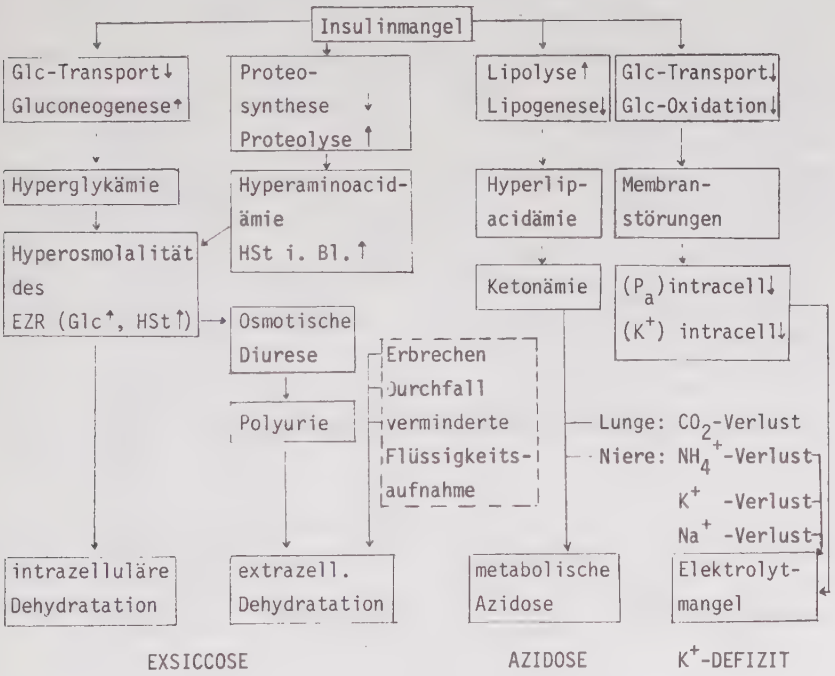
Abkürzungen

AG	anion - gap = Anionendefizit
Bic	Bicarbonat
Big	Biguanide
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BZ	Blutzucker
DKA	diabetische Ketoacidose
F. v., Frühv.	Frühverstorbene
G-Eiw.	Gesamteiweiß
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
H. D.	high dose = hoch dosiert
KHK	Koronare Herzkrankheit
L. D.	low dose = niedrig dosiert
n. s.	nicht signifikant
Osm.	Osmolalität
Pat.	Patient(en)
$RR_{diast.}$	diastolischer Blutdruck
$RR_{syst.}$	systolischer Blutdruck
s	signifikant
SH	Sulfonylharnstoff
Sp. v., Spätv.	Spätverstorbene
T.	Tote
Ü., Überl.	Überlebende
Z. n.	Zustand nach

n	Stichprobenumfang
s	Standardabweichung der Stichprobe
$\bar{x}$	arithmetisches Mittel

I. EINLEITUNG

Mit einem Coma diabeticum ist auch heute noch bei ca. 0.3 % aller Diabetiker pro Jahr zu rechnen. (PANZRAM & PENSE 1972). Ursachen der diabetischen Ketoacidose sind ein absoluter oder relativer Insulinmangel, ausgelöst durch Streßsituationen, Begleiterkrankungen, diabetogene Medikamente oder das selbständige Weglassen der notwendigen Insulindosis.
Das nachfolgende Schaubild zeigt die pathphysiologischen Mechanismen, die bei der diabetischen Stoffwechselentgleisung von Bedeutung sind.



Glc = Glucose; HSt. = Harnstoff; P_a = Phosphat;
EZR = Extrazellularraum
(n. JUNGERMANN & MÖHLER, 1980)

Die Ketoacidose ist die häufigste Form der akuten diabetischen Stoffwechselentgleisung, charakterisiert durch Hyperglykämie, Erhöhung der Ketonkörperkonzentration im Blut und erniedrigten pH-Wert des Blutes. Bislang konnte man sich nicht darüber einigen, wie die diabetische Ketoacidose zu definieren ist. Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die unterschiedlichen Definitionen der DKA:

Tabelle 1: Definition der diabetischen Ketoacidose

KLINIK	BLUTGLUCOSE (mg/dl)	pH	BICARB. (mmol/l)	KETONK. (mmol/l)	Autor
(Bewußtsein)		↓	< 10	+	Beigelman 1971
Bewußtsein	> 500		< 9		Bradley 1971
Bewußtsein	↑	↓		+	Petzoldt 1971
Notfallbehandl.	> 300	↓		i. S.>3	Hockaday 1972
"Entgleisung"	> 650		< 15		Munro 1973
		<7,25	< 10	i. S.>7	Felig 1974
Notfallbehandl.	> 300			i. S. +	Semple 1974
Bewußtsein	> 350	<7,30		i. S. +	Keller 1975
	> 500		<10	+	Soler 1975
	> 300	<7,30	<15	+	Kitabchi 1976
	> 300	<7,30	<15	+ 1:2	Fisher 1977
	> 300	<7,30	<20		Kellner 1977
	> 350	<7,30	< 9	+ 1:8	Piters 1977
Bewußtsein	> 500	<7,36	<10	>20 mg/dl	Singer 1977
	> 250	<7,25		>2	Heber 1977
Bewußtsein	> 500		< 10	>3	Waldhäusl 1980

Obwohl sich die Prognose der diabetischen Ketoacidose seit Einführung der Insulintherapie sehr stark verbessert hat (60 % Letalität in der Vorinsulinära, JOSLIN et al. 1959), ist die DKA immer noch eine sehr

ernstzunehmende Erkrankung mit einer Letalität, die abhängig von der Größe des Behandlungszentrums und der Definition der DKA bei 5 - 15 % liegt (ALBERTI & HOCKADAY 1977). Die stark unterschiedlichen Letalitätsziffern sowie Diskussionen über die adäquate Behandlung der diabetischen Ketoacidose waren Anlaß zu vielen wissenschaftlichen Studien, für die Prognose der Ketoacidose relevante Parameter zu finden. (BERTRAM 1932, DILLON & DYER 1937, JOSLIN et al. 1937, OWENS & ROCKWERN 1939). RABINOWITCH et al. (1939), COLLEN (1942), ESSELIER et al. (1952) sowie ZIEVE & HILL (1953) gaben den prognostisch bedeutsamen Variablen in Severitätsindices unterschiedliche Gewichtung, um so zwischen leichten und schweren Verläufen unterscheiden zu können. Diese Indices, die nur auf der Untersuchung weniger Faktoren basieren, konnten sich in der Praxis nie durchsetzen, da ihre Berechnung viel zu kompliziert war. Außerdem fehlte in den Veröffentlichungen, abgesehen von der Arbeit ZIEVES, die statistische Sicherung ihrer Indices. In den letzten zwanzig Jahren verschob sich der Schwerpunkt der wissenschaftlichen Publikationen auf die unterschiedlichen Behandlungsformen der DKA. Nur PENSE beschäftigte sich nochmals mit prognostischen Kriterien (PENSE & PANZRAM 1962) und erstellte einen einfach zu berechnenden Index (PENSE et al. 1971), der eine Einteilung der Comaschwere ermöglichen sollte, um bei der Diskussion über Therapieformen eine einheitliche Ausgangsbasis zu erhalten.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist:

1. Beschreibung der in der Zeit von 1969 bis 1981 in der Medizinischen Klinik Tübingen behandelten Patienten mit diabetischer Ketoacidose.
2. Ermittlung prognostisch bedeutsamer Variablen
3. Überprüfung des von PENSE angegebenen Index
4. Vergleich des Therapieerfolges bei hochdosierter bzw. niedrigdosierter Insulintherapie
5. Nachweis einer Änderung des Erscheinungsbildes der diabetischen Ketoacidose bei den behandelten Patienten im Lauf des untersuchten Zeitraumes.

II. METHODIK

2.1. Versuchsplan

Es wurde versucht, den Aufnahmebefund und den klinischen Verlauf der 164 Patienten mit diabetischer Ketoacidose, die vom 28.8.1969 bis zum 5.5.1981 in der Medizinischen Klinik Tübingen stationär behandelt wurden, in einem EDV-gerechten Datenerhebungsbogen zu erfassen.
Als Auswahlkriterien wurden eine Blutzuckerkonzentration $\geq$300 mg/dl, eine pH-Erniedrigung $\leq$ 7,35 und die Notwendigkeit der sofortigen Behandlung mit Insulin, Flüssigkeit und Elektrolyten festgelegt.

2.2. Erhebung der Daten

Der Fragebogen war gegliedert in:

- allgemeine Variablen wie Geschlecht, Alter, Erkrankungshäufigkeit, Erkrankungsjahr, Diabetesmanifestation, Diabetesdauer von der Erstmanifestation bis zur DKA, Dauer der Symptomatik bis zur Diagnosestellung bzw. bis zum Therapiebeginn und Einweisungsdiagnose.
- Diabetesbehandlung vor Auftreten der DKA
- Begleiterkrankungen
- Ursache der Blutzuckerentgleisung
- Beschwerden vor Auftreten der diabetischen Ketoacidose
- objektive klinische und laborchemische Befunde bei Aufnahme
- Behandlung und Verlauf in den ersten 24 Std. in dreistündige Abschnitte gegliedert
- laborchemische Daten nach 48 Std. Behandlung
- Behandlung bei Entlassung
- klinische und laborchemische Befunde bei Entlassung
- Behandlungsdauer von Symptombeginn bis zur Beherrschung der DKA ($\hat{=}$ Behandlungsdauer auf der Intensivstation) und Dauer der stationären Behandlung

- Behandlungsdauer bis pH, Blutzucker-Konzentration und Anionendefizit im Normbereich
- zur Comabehandlung benötigte Insulinmenge
- Versuch der Klassifizierung der Comaschwere anhand des Severitätsindex nach PENSE.

2.3. Methodik der klinisch-chemischen Untersuchungen

Die laborchemischen Variablen wurden mit den Routinemethoden der Medizinischen Klinik Tübingen bestimmt. Mit Kapillarblut wurde die Blutgasanalyse und die Bestimmung der Blutglucose durchgeführt.
Aus venösem Blut wurden Kreatinin, Harnstoff, Harnsäure, Elektrolyte, Gesamt-Eiweiß und Phosphor (SMA 6/60 Autoanalyser Technikon, Bad Vilbel) bzw. Hb, Hk und Leukozyten (Coulter-Counter) bestimmt.
Urin-pH, Aceton und Glucose im Urin wurden mit dem Urostix von BOEHRINGER, Mannheim bestimmt.
Die Berechnung des Anionendefizits erfolgte nach der Gleichung

$$(Na^+) + (K^+) - (HCO_3^-) - (Cl^-) = AG \text{ (mmol/l)}$$

(EMMETT & NARINS, 1977)

Die Osmolalität wurde, soweit sie nicht als laborchemischer Befund vorlag, nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$\text{Osmolalität (mosm/kg)} = 2 \times (Na^+ + K^+) + \text{Glucose (mmol/l)} + \text{Harnstoff (mmol/l)}$$

Glucose (mmol/l) = Glucose (mg/dl) : 18
Harnstoff (mmol/l) = Harnstoff (mg/dl) : 6

2.4. Statistische Methoden

- Die Berechnung der arithmetischen Mittelwerte, Medianwerte, Standardabweichungen der Einzel- und Mittelwerte und 95 % - Vertrauensbereiche erfolgte nach Standardmethoden (SACHS 1978)

- Relative Häufigkeiten wurden im χ^2-Vierfeldertest verglichen
- Der Vergleich mehrerer Mittelwerte erfolgte je nach Ausfall der einfachen Varianzanalyse mit dem Student-Test bzw. Welch-Test
- Die Prüfung auf Signifikanz bei multiplen Vergleichen erfolgte nach den Bonferroni-Grenzen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 %
- Zeitreihen auf Trendänderungen wurden mit dem Vorzeichen-Trendtest von COX und STUART geprüft.

III. ERGEBNISSE

3.1. Gesamtauswertung

3.1.1. Morbidität

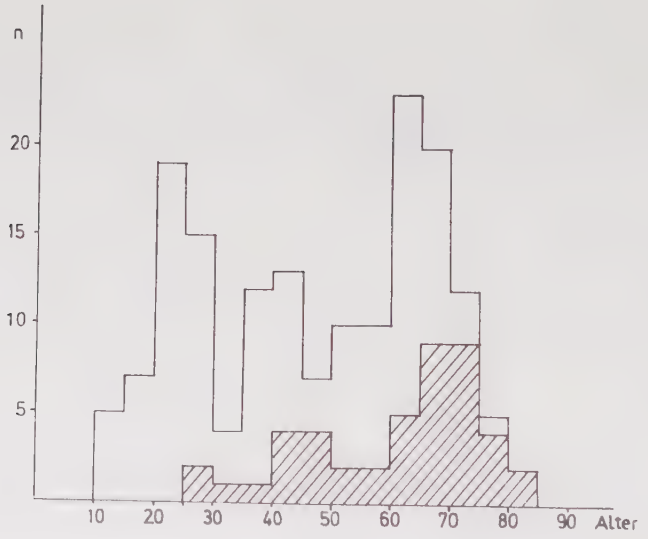
Im Erfassungszeitraum erkrankten 122 Patienten (74,4 %) nur einmal, 16 Patienten erkrankten mehrmals. Von diesen wurden 10 Patienten zweimal, 4 Patienten dreimal und 2 Patienten fünfmal mit einer diabetischen Ketoacidose aufgenommen,

3.1.2. Geschlecht

75 Patienten (54,35 %) waren Frauen, 63 (46,65 %) Männer. Bei den mehrmals aufgenommenen Patienten waren 6 (37,5 %) Männer und 10 (62,5 %) Frauen.

3.1.3. Alter

Abbildung 1: Altersverteilung aller im Beobachtungszeitraum behandelten Patienten mit DKA (offene Fläche), und Altersverteilung der während des stationären Aufenthaltes verstorbenen Patienten (schraffiert).
Das durchschnittliche Lebensalter der Patienten betrug 48 Jahre.



3.1.4. Erkrankungszeitpunkt

Die Aufnahmezahl betrug

1969	6 (3,7 %)	1976	14 (8,5 %)
1970	13 (7,9 %)	1977	11 (6,7 %)
1971	12 (7,3 %)	1978	11 (6,7 %)
1972	14 (8,5 %)	1979	21 (12,8 %)
1973	14 (8,5 %)	1980	17 (10,4 %)
1974	14 (8,5 %)	1981	7 (4,3 %) Fälle
1975	10 (6,1 %)		

Dabei war eine gewisse Häufung in den Herbstmonaten erkennbar:

Abbildung 2: Jahreszeitliche Verteilung des Auftretens einer diabetischen Ketoacidose.

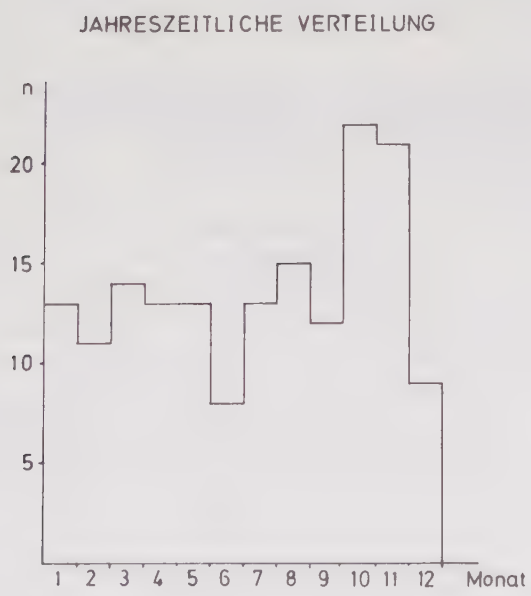
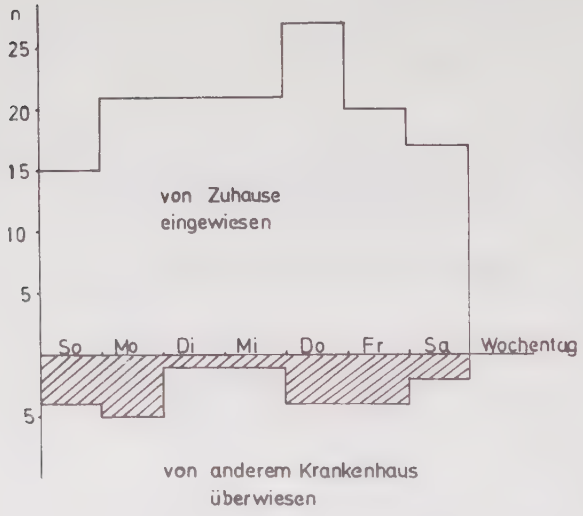


Abbildung 3: Verteilung der stationären Aufnahmen an den verschiedenen Wochentagen.
Während bei den von Zuhause kommenden Patienten die Aufnahmen ziemlich gleichmäßig verteilt waren (offene Fläche), gab es bei den Patienten, die aus den Universitätskliniken oder von einem auswärtigen Krankenhaus überwiesen wurden (schraffierte Fläche), eindeutige Gipfel am Sonntag-Montag bzw. Donnerstag-Freitag.



3.1.5. Dauer des Diabetes mellitus

Bei 135 Fällen (82,3 %) war ein Diabetes schon bekannt, 26 (15,9 %) waren Manifestationscomata, bei 3 lagen keine Angaben vor.

3.1.6. Charakterisierung des Diabetes mellitus

Bei den Diabetesformen mußten wir auf die herkömmliche Einteilung des Diabetes mellitus zurückgreifen, da nicht bei allen Patienten ausreichend anamnestische Angaben vorlagen, um sie einem Typ I oder Typ II Diabetes zuordnen zu können.

Bei dieser Einteilung gab es ein eindeutiges Überwiegen des Erwachsenendiabetes.

Erstmanifestation im Alter von

0 - 14 Jahren	28 Patienten
15 - 24	33
25 - 64	86
ab 65	17

Die Diabetesdauer bis zum Auftreten der DKA betrug durchschnittlich 8,35 Jahre, wobei der Zeitraum zwischen 0 und 30 Jahren lag.

3.1.7. Subjektive Symptome und Therapiebeginn

Die zeitliche Festlegung des Beginns der Symptomatik war in vielen Fällen nicht möglich, da entweder bei tiefcomatösen Patienten nur eine Fremdanamnese vorlag oder unspezifische Beschwerden nicht in Zusammenhang mit der diabetischen Ketoacidose gebracht worden waren. Bei der Mehrzahl (n=68 : 45,3 % von 150 Fällen) war die Vorgeschichte kürzer als 1 Tag; der Durchschnitt lag bei 3,3 Tagen ($\pm$ 3,98), die Angaben reichen bis 20 Tage.
Vom Zeitpunkt der Klinikaufnahme bis zum Beginn der Therapie vergingen durchschnittlich 54 Minuten ($\pm$ 83). Bei 83,5 % der Fälle wurde in diesem Zeitraum die Therapie eingeleitet; es gab aber auch Extremwerte von mehreren Stunden, was vermutlich an einem noch nicht ausgeprägten Bild lag.
Mit Abstand am häufigsten sind uncharakteristische Symptome

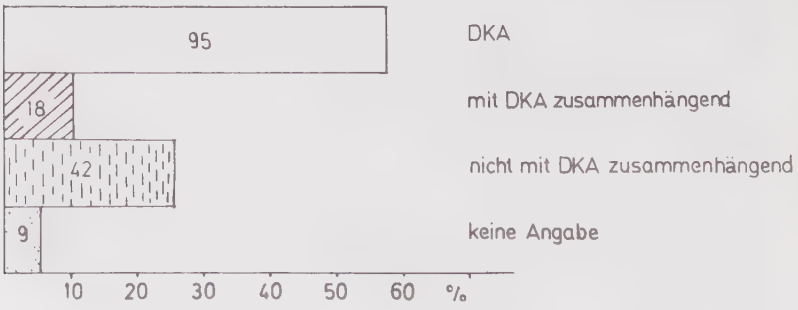
wie Somnolenz, Übelkeit und Erbrechen. Für ein diabetisches Präcoma wegweisende Beschwerden waren Durst, Polyurie und Atemnot:

Tabelle 2: anamnestisch erhobene Beschwerden:

Somnolenz	83 (50,6 %) Patienten
Erbrechen	68 (41,5 %)
Durst	62 (37,8 %)
Schwäche, Müdigkeit	55 (35,5 %)
Atemnot	45 (27,4 %)
Appetitlosigkeit	44 (26,8 %)
Polyurie	41 (25,0 %)
Gewichtsabnahme	37 (22,6 %)
Übelkeit	33 (20,1 %)
abdominelle Schmerzen	33 (20,1 %)
Sehstörungen	12 (7,3 %)
Muskelschmerzen	1 (0,6 %)

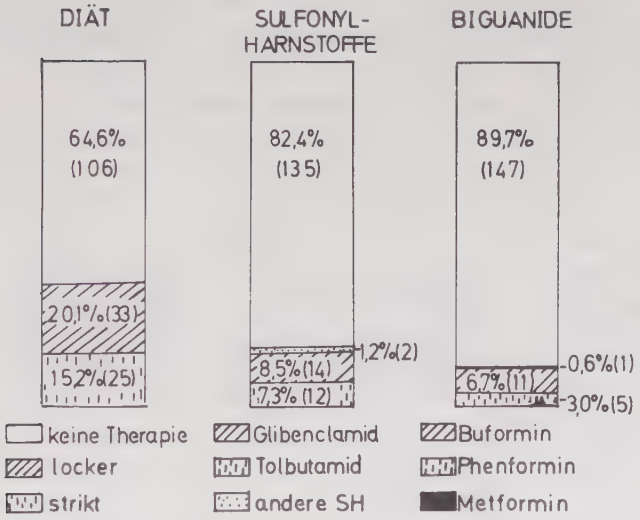
3.1.8. Einweisungsdiagnose

Abbildung 4: Einweisungsdiagnose



3.1.9. Diabetesbehandlung vor Auftreten der DKA

Abbildung 5: 58 Patienten (35,3 %) hielten eine Diättherapie ein; 28 Patienten (17 %) waren mit Sulfonylharnstoffen, 17 Patienten (10,3 %) mit Biguaniden eingestellt:



3.1.10. Auslösende Ursache

Die häufigste Ursache, die zur diabetischen Ketoacidose führte, war bei allen Diabetesformen eine Begleiterkrankung. Andere Ursachen wie Weglassen des Insulins, Diätexzesse oder Medikamente spielen im Vergleich dazu eine völlig untergeordnete Rolle.

Tabelle 3: Häufigkeit der Ursachen, die zu einer Ketoacidose führten, bei den verschiedenen Diabetesformen.
Nur bei einem Patienten (Erwachsenendiabetes) wurden Medikamente als direkte Ursache der Ketoacidose angesehen. In den 24 Stunden vor Therapiebeginn der DKA erhielten jedoch 6 Patienten Glucocorticoide in Dosierungen zwischen 12 mg und 1 g/die; 1 Patient erhielt 10 mg Glucagon.

	kindl. Diab.	Jugendl. Diab.	Erw. Diab.	Altersdiab.
n	(28)	(33)	(86)	(17)
Begl.erkr.	15 (53,6 %)	14 (42,4 %)	41 (47,7 %)	12 (70,6 %)
+Ins.vermind.	2 (7,1 %)	6 (18,2 %)	3 (3,5 %)	-
Ins.vermind.	7 (25,0 %)	7 (21,2 %)	11 (12,8 %)	1 (5,9 %)
+Diätexzess	1 (3,6 %)	-	2 (2,3 %)	-
keine Angabe	3 (10,7 %)	4 (12,1 %)	25 (29,1 %)	3 (17,6 %)

3.1.11. Begleiterkrankungen

Tabelle 4: Organverteilung der Erkrankungen, die bei der Aufnahme zusätzlich zur DKA bestanden oder während der DKA auftraten.

	Erkrankungen bei Aufnahme	während des Aufenthaltes aufgetreten
Herz	23	8
Niere	36	13
Leber	10	1
Lunge	37	15
Gehirn	12	6
sonstige Krankheiten	53	5

Bei den Erkrankungen, die zusätzlich während des stationären Aufenthaltes auftraten, wurde am häufigsten ein akutes Nierenversagen bei gleichzeitig bestehender Pneumonie beobachtet.

3.1.12. Diabetisch spezifische Folgeerkrankungen

Abbildung 6: Organmanifestation beim diabetischen Spätsyndrom. Symbole (O), die auf einer Verbindungslinie liegen, entsprechen Patienten, bei denen mehrere Organe diabetische Spätveränderungen aufweisen.

	Makroangiopathie	Retinopathie	Nephropathie	Neuropathie
Makroangiopathie	OOOOO OOOOO	OOO	OOOOO O OOOO O	OOO O
Retinopathie	OOO	OOOOO OOOOO OOO	OOOO	
Nephropathie	OOOOO O	OOOO	OOOOO OO	OOO
Neuropathie	OOO		OOO	OOOOO OO

3.1.13. Medikamente, die vor der Aufnahme zusätzlich eingenommen wurden

Digitalis	46 Patienten
Antihypertensivum	20
Diuretikum	17
Alkohol	14
Antibiotikum	12
Koronartherapeutika	3

Am häufigsten nahmen dabei 10 Patienten die Kombination von Digitalis, Diuretikum und Antihypertensivum; 99 Patienten (60,4 %) nahmen keine zusätzlichen Medikamente.

3.1.14. Klinischer Befund bei Aufnahme

Bei Aufnahme wurden die folgenden klinischen Befunde erhoben:

Abbildung 7: Bewußtseinslage bei 158 Patienten; bei 6 Patienten lag keine Angabe vor. 46 Patienten waren nicht bewußtseinsgetrübt, 79 Patienten somnolent, 24 Patienten comatös mit erhaltener Schmerzreaktion; 9 Patienten lagen im Coma ohne Reaktion auf Schmerzreize.

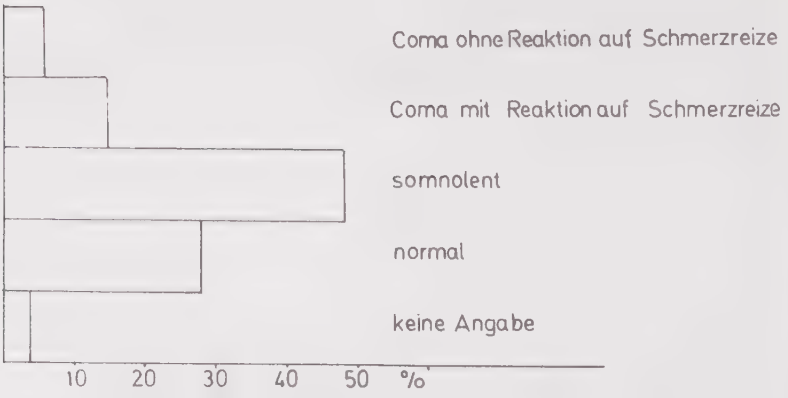


Tabelle 5: Überblick über weitere klinische Befunde

Atmung	normal	>20/min	Kußmaul	<12/min
(n=156)	32 (19,5 %)	52 (31,7 %)	63 (38,4 %)	9 (5,5 %)
Ausscheidung	>40 ml/h	<40 ml/h	Anurie	
(n=144)	108 (65,9 %)	27 (16,5 %)	9 (5,5 %)	
Schock	nein	ja		
(n=140)	117 (71,3 %)	23 (14,0 %)		
neurologische	nein	ja		
Ausfälle	74 (45,1 %)	65 (39,6 %)		
(n=139)				
Foetor		ex ore	aceton.	
(n=131)	38 (23,2 %)	9 (5,5 %)	84 (51,2 %)	
Hautfarbe		blaß + exsik.	gerötet + ex.	cyan. + ex.
Durchblutung	11 (6,7 %)	19 (11,6 %)	6 (3,7 %)	9 (5,5 %)
(n=141)		69 (42 %)	15 (9,1 %)	12 (7,3 %)

Abbildung 8: Körpertemperatur
bei 100 Patienten (n=162) lag die Körpertemperatur im Normbereich. 36 Patienten hatten subfebrile Temperaturen, 9 Patienten Fieber. bei 17 Patienten lag die Temperatur im hypothermen Bereich (< 36° C).

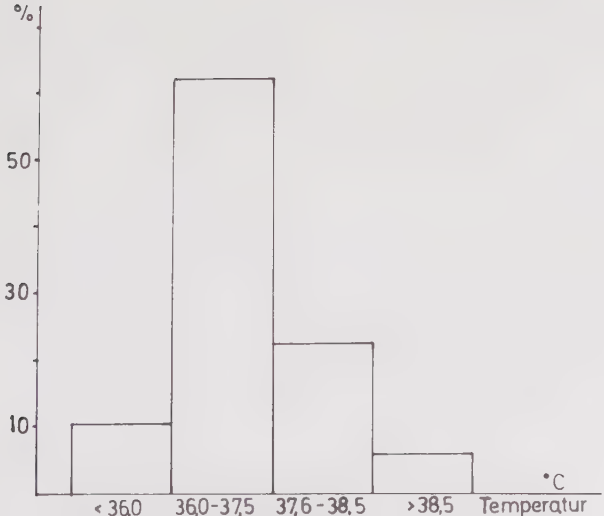
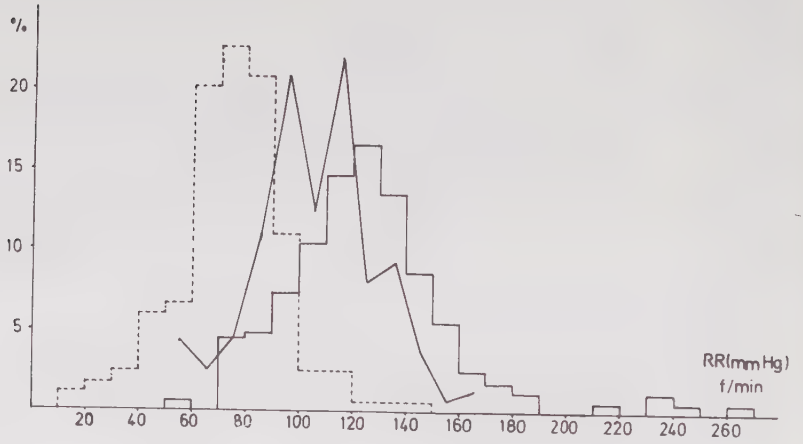


Abbildung 9: Blutdruck und Herzfrequenz

systolischer Blutdruck (durchgezogene Linie) $\bar{x}$ = 133 $\pm$ 33,3 mmHg
diastolischer Blutdruck (gestrichelte Linie) $\bar{x}$ = 79 $\pm$ 20,7 mmHg
Herzfrequenz (M-förmige Linie) $\bar{x}$ = 110,5 $\pm$ 22,9/Min.



3.1.15. Laborwerte bei Aufnahme

Abbildung 10: pH; $\bar{x}$ = 7,16 ± 1,5 (n=164)

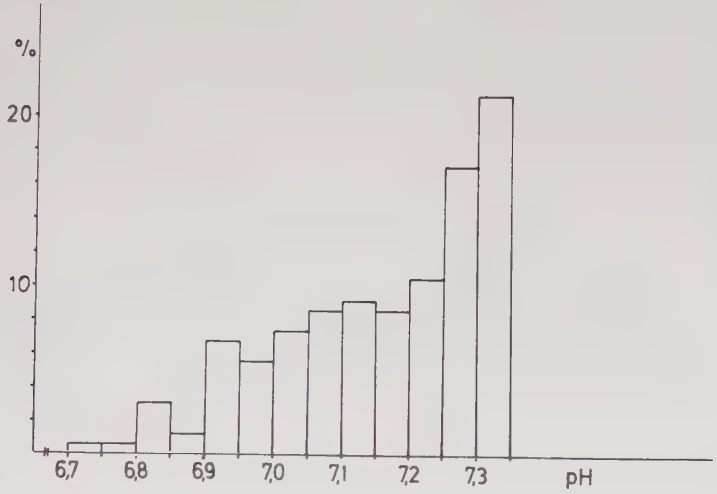


Abbildung 11: pCO_2; $\bar{x}$ = 25,8 ± 10,5 mmHg (n=159)

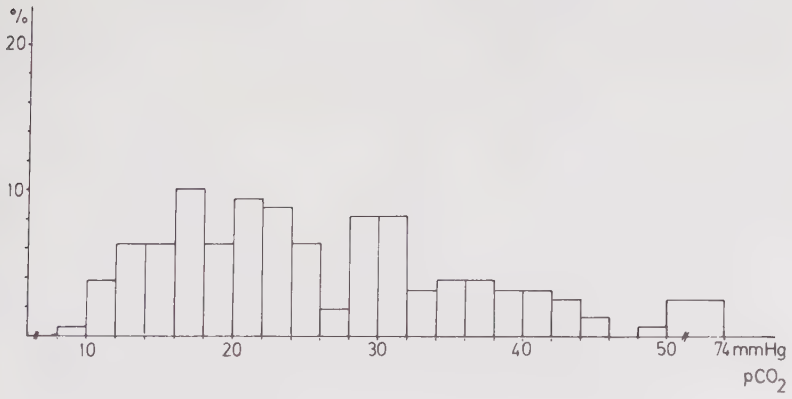


Abbildung 12: Standardbikarbonat; $\bar{x}$ = 12,0 $\pm$ 5,2 mmol/l (n=161)

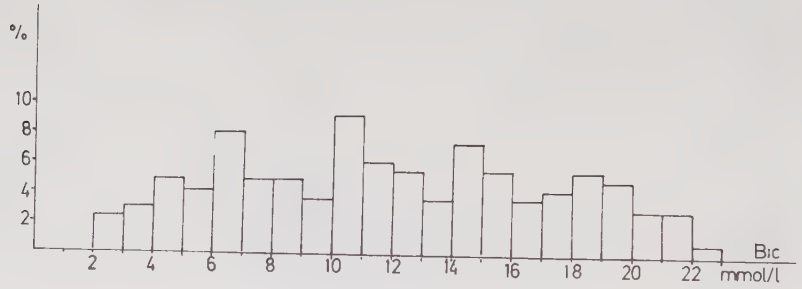


Abbildung 13: pO_2; $\bar{x}$ = 87 $\pm$ 20,7 mmHg (n=133)

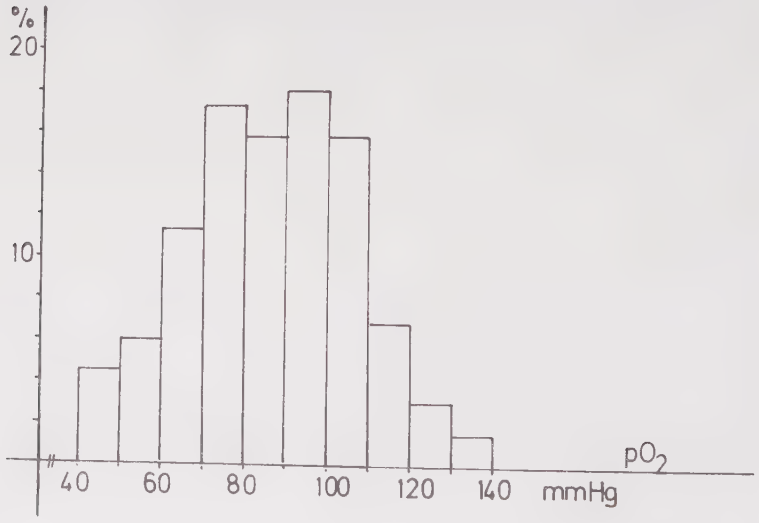


Abbildung 14: Blutzucker; $\bar{x}$ = 563,0 ± 209,6 mg/dl (n=164)

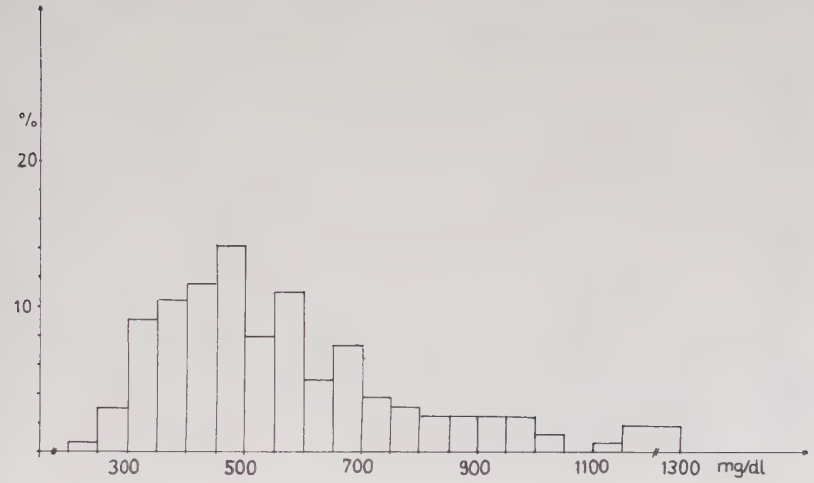


Abbildung 15: Osmolalität; $\bar{x}$ = 328,8 ± 31,7 mosm/kg (n=150)

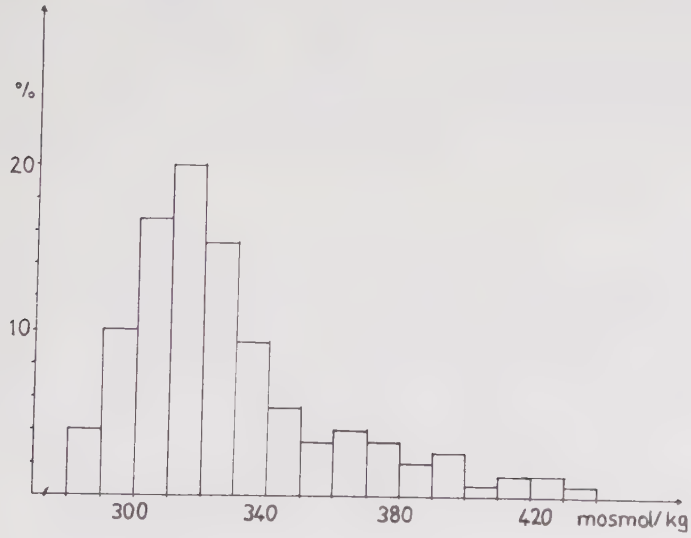


Abbildung 16: Anionendefizit; $\bar{x}$ = 29,3 $\pm$ 7,7 mmol/l (n=139)

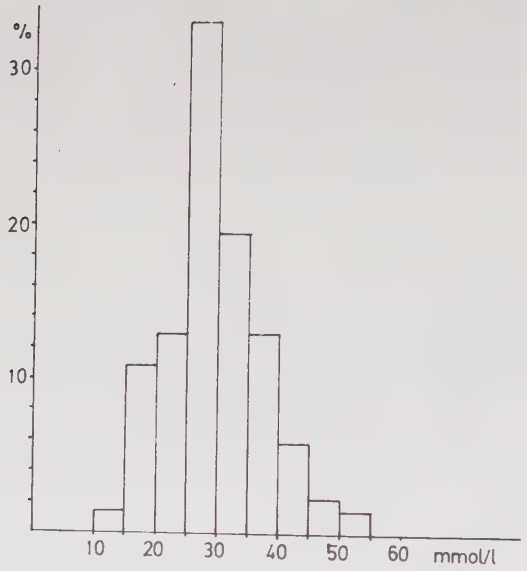


Abbildung 17: Kreatinin; $\bar{x}$ = 3,07 $\pm$ 2,11 mg/dl (n=156)

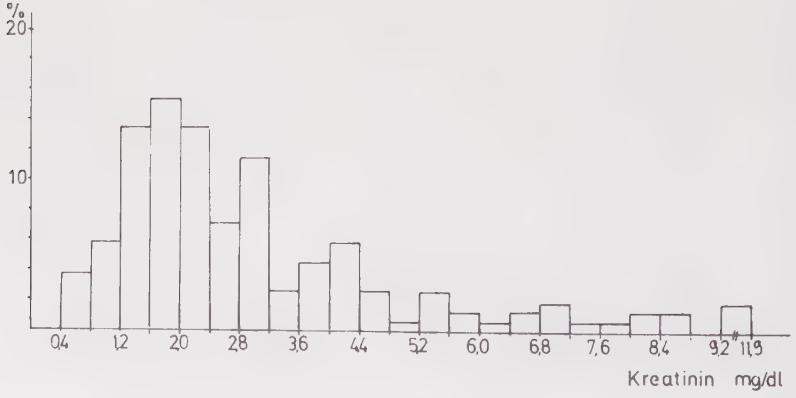


Abbildung 18: Harnstoff; $\bar{x}$ = 100,2 ± 78,02 mg/dl (n=150)

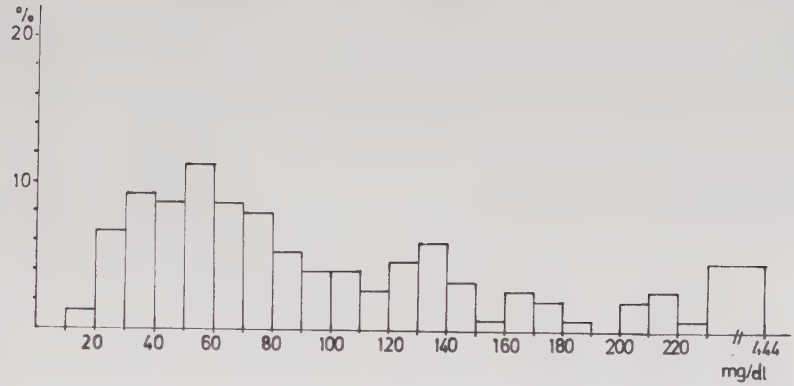


Tabelle 6: Elektrolyte

	Na^+ (mmol/l)	K^+ (mmol/l)	Cl^- (mmol/l)	P (mmol/l)
$\bar{x}$	135,4	4,8	98,9	2,69
Bereich	110 - 175	2,2 - 8,0	78 - 133	1,0 - 6,1
n	161	161	142	55

Die mittlere Harnsäurekonzentration betrug $\bar{x}$ = 10,2 ± 4,0 mg/dl (n=73).

Tabelle 7: Blut

	Hb (g/dl)	Hk (%)	Leukozyten	G-Eiw. (g/dl)	BSG I	BSG II
$\bar{x}$	14,3	42,7	16000	7,3	36	61
Bereich	5,0 - 22	20 - 65	5000-95000	5,0 - 10,0	5-100	5-174
n	145	123	156	145	113	113

Tabelle 8: Urin

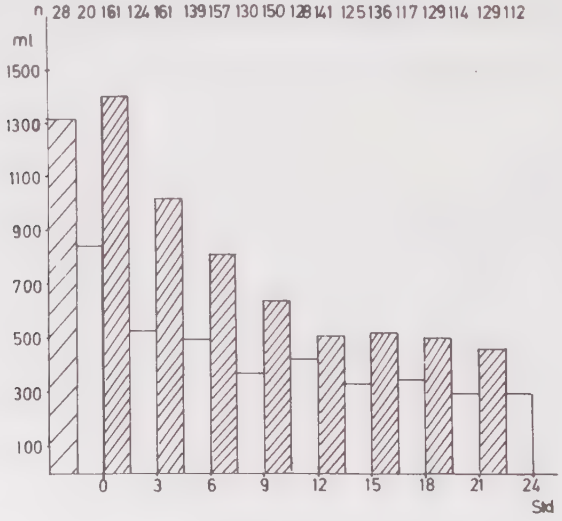
	Aceton	Glucose
negativ	10 (6,1 %)	2 (1,1 %)
+	49 (29,2 %)	19 (11,6 %)
++	32 (19,5 %)	48 (29,3 %)
+++	35 (21,3 %)	52 (31,7 %)
keine Angabe	38 (23,2 %)	43 (26,2 %)

Der durchschnittliche Urin-pH lag bei $\bar{x} = 5,1 \pm 0,3$ (n=106)

3.1.16. Therapie in den ersten 24 Stunden

Abbildung 19: Flüssigkeitsbilanz

Flüssigkeitseinfuhr: schraffierte Fläche
Flüssigkeitsausfuhr: offene Fläche
Die ersten zwei Säulen des Histogramms entsprechen der dreistündigen Flüssigkeitsbilanz vor Therapiebeginn der Ketoacidose bei Patienten, die wegen einer zusätzlich bestehenden Krankheit schon zuvor eine Infusionstherapie erhalten haben.



Als Flüssigkeitsersatz erhielten ungefähr die Hälfte der Patienten hypotone, die andere Hälfte isotone Infusionslösungen; 3 Patienten wurden mit isotonen und hypertonen Lösungen rehydriert.

Tabelle 9: Überblick über die durchschnittliche Substitution von Insulin, Kalium und Bicarbonat

		0	1-3	4-6	7-9	10-12	13-15	16-18	19-21	22-24 Std.
Insulin	$\bar{x}$	68	52	40	26	21	13	14	15	15
(IE)	s	136,5	64,1	53,7	27,4	21,7	9,5	10,2	8,6	9,5
	n	30	158	140	120	107	88	101	89	97
K	$\bar{x}$	32	32	36	32	30	21	22	23	25
(mmol)	s	23,9	22,1	25,5	24,9	28,2	16,2	14,7	16,2	22,0
	n	11	91	107	102	94	66	70	61	49
Bic	$\bar{x}$	132	161	150	82	81	79	76	136	28
(mmol)	s	104,0	222,9	288,4	69,0	60,5	59,8	59,5	190,6	15,0
	n	4	105	85	45	26	18	13	9	4

3.1.17. Laborwerte der ersten 24 Stunden

Abbildung 20: arithmetische Mittelwerte der Blutgasanalyse und des Anionendefizits

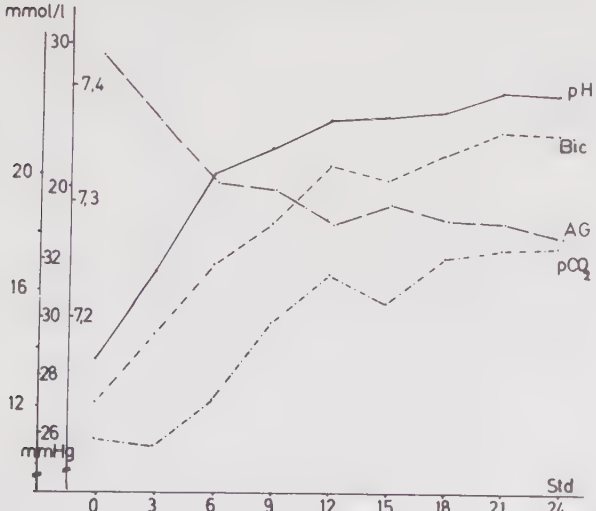


Abbildung 21: durchschnittliche Blutzuckerwerte in den ersten 24 Std. nach Therapiebeginn, sowie nach 48 Std.

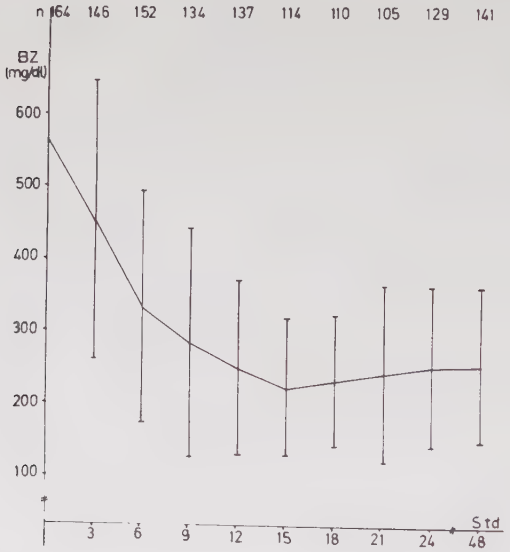


Abbildung 22: durchschnittliche Osmolalität im Blut in den ersten 24 Std. nach Therapiebeginn, sowie nach 48 Std.

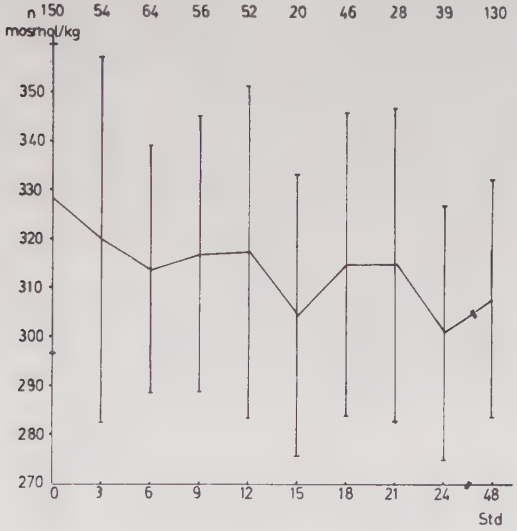


Abbildung 23: Verlaufskurve der durchschnittlichen Elektrolytkonzentrationen

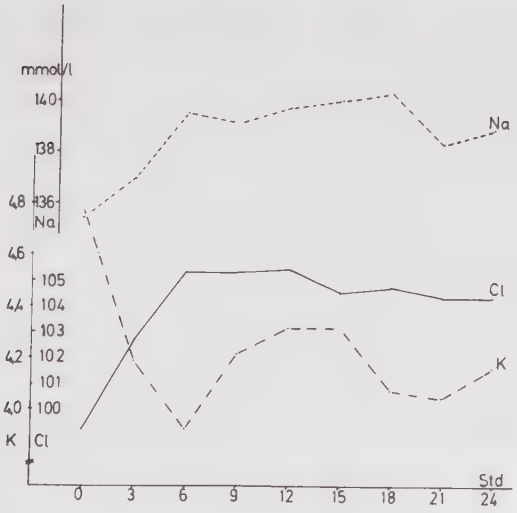
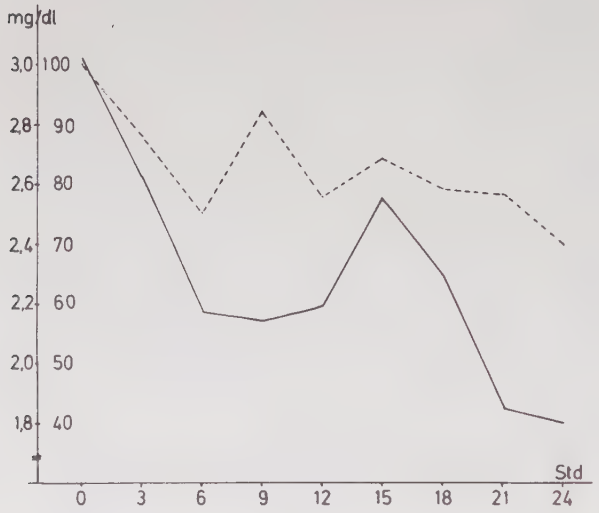


Abbildung 24: Verlaufskurve der harnpflichtigen Substanzen
Kreatinin: durchgezogene Linie
Harnstoff: gestrichelte Linie



3.1.18. Entlassungsbefunde bei den Überlebenden

Die Mittelwerte aller klinisch-chemischen Untersuchungen lagen bei Entlassung im Normbereich. Abweichungen der Einzelwerte ergeben sich dadurch, daß bei einer Reihe von Patienten die letzten Bestimmungen in der Erholungsphase der Ketoacidose durchgeführt wurden und im weiteren stationären Verlauf aufgrund des unauffälligen klinischen Bildes weitere Kontrollen nicht notwendig waren.

Tabelle 10: Blutgasanalyse

	pH	pCO_2 (mmHg)	Bic. (mmol/l)
$\bar{x}$	7,42	34,5	23,2
s	0,45	3,76	2,59
n	111	111	111

Tabelle 11: Elektrolyte, Anionendefizit und harnpflichtige Substanzen

	Na^+ (mmol/l)	K^+ (mmol/l)	Cl^- (mmol/l)	AG (mmol/l)	Kreatinin (mg/dl)	Harnstoff (mg/dl)
$\bar{x}$	136,5	4,3	101,9	15,5	1,0	34,2
s	4,65	0,48	4,76	4,60	0,61	16,47
n	114	114	113	104	118	118

Tabelle 12: Klinische Parameter

	Herzfrequenz	$RR_{syst.}$ (mmHg)	$RR_{diast.}$ (mmHg)	bleibende neurol. Ausfälle		
				ja	nein	keine Ang.
$\bar{x}$	77	127	79	10 (8,4 %)	83 (69,7 %)	26 (21,8 %)
s	10,7	24,9	12,5			
n	119	118	118			

Die Behandlungsdauer vom Symptombeginn bis zum Beherrschen der DKA betrug durchschnittlich 4 Tage (± 4), der stationäre Aufenthalt 27 Tage (± 17).

3.1.19. Diabetesbehandlung bei Entlassung

Abbildung 25: Insulindosis bei Entlassung (n=107)

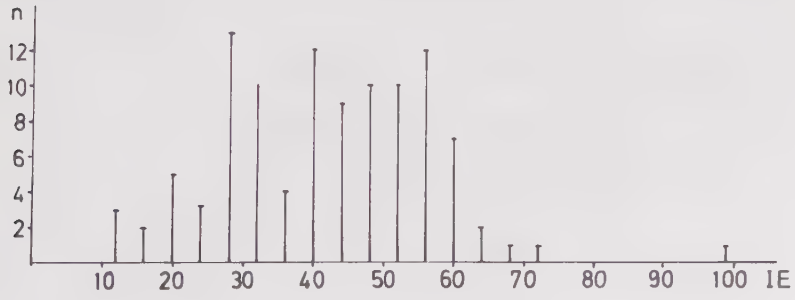


Tabelle 13: Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die Häufigkeit der verschiedenen Therapieformen bei Entlassung (linke Hälfte); die rechte Hälfte zeigt, wieviele dieser Patienten schon vor Auftreten der Ketoacidose einen behandelten Diabetes mellitus hatten.

Therapie bei Entlassung		Therapie vor der stat. Aufnahme					
		Diät	SH		Big.	Insulin	
Diät	3x	2	-		-	-	
SH + Diät-Tolb	5x	-	Glib.	1	BF 1	-	
SH + Diät-Glib.	3x						
SH + Diät-andSH	1x						
Big.+Diät-PF	2x	4	Glib.	1	PF 1	6	
Big.+Diät-BF	6x		and.SH	1	BF 1	(37-80 IE)	
Big.+Diät-MF	1x					Ø 52 IE	
Insulin	107x	48	Tolb.	3	PF 4	75	
			Glib.	10	BF 8	(21-84 IE)	
			and.SH	1	MF 1	Ø 44 IE	
			Glib.+andSH	1			

Tolb: Tolbutamid; Glib: Glibenclamid; PF: Phenformin; BF: Buformin; MF: Metformin

8 Patienten, die mit Biguaniden eingestellt waren, erhielten zusätzlich Insulin in einer durchschnittlichen Dosis von 51 IE (± 20,0), 1 Patient Tolbutamid.

3.2. Prognostisch bedeutsame Variablen

Von 164 ketoacidotischen Episoden endeten 45 letal, davon 25 innerhalb der ersten 72 Stunden.

3.2.1. Allgemeine Parameter

Tabelle 14: Überblick über allgemeine Parameter, in denen sich das Kollektiv der Überlebenden von der Gruppe der Verstorbenen signifikant unterscheidet.

Variable		Überlebende	Tote	χ^2/P
Alter	$\bar{x}$	42,8	61,6	
	s	18,4	14,5	p<0,05
	n	119	45	
Diab. Erstmanifestation	$\bar{x}$	34,3	56,4	
(Jahre)	s	19,4	13,3	p<0,05
	n	117	37	
Einweisungsdiagnose DKA		79	15	19,45
nicht mit Diab. zus. h.		20	22	
DKA + mit Diab. zus. h.		93	20	18,64
nicht mit Diab. zus. h.		20	22	
Diabetes bekannt		104	31	5,99
nicht bekannt		14	12	
Diab. bekannt Einw.diag.=DKA		68	19	9,23
≠DKA		10	12	
DKA ausgelöst durch Begleiterkr.		59	36	15,67
and. Ursache		44	3	

Ein eindeutiger Unterschied ist auch in der Letalität bei Erstaufnahme oder wiederholter Aufnahme zu erkennen: während 45 Patienten (32,6 %) beim ersten stationären Aufenthalt mit einer DKA verstarben, überlebten alle Patienten, die mehrmals mit einer Ketoacidose aufgenommen worden waren. In den folgenden Parametern bestand kein signifikanter Unterschied: Geschlecht, richtige oder falsche Einweisungsdiagnose bei bisher nicht bekanntem Diabetes mellitus, Dauer von der Erstmanifestation des Diabetes bis zur DKA, Beginn der Symptomatik bis zur Diagnosestellung, Zeitraum von Klinikaufnahme bis Therapiebeginn und Behandlungsdauer vom Symptombeginn bis zum Beherrschen der DKA.

3.2.2. Begleiterkrankungen

Tabelle 15: Einfluß einer Begleiterkrankung auf die Letalität

A: keine zusätzliche Erkrankung; B: in zeitlichem Zusammenhang mit der DKA erkrankt.

Variable		Überlebende	Tote	χ^2
Herz	A	80	6 (7,0 %)	36,15
	B	12	17 (58,6 %)	
Niere	A	81	7 (7,9 %)	43,92
	B	19	29 (60,4 %)	
Leber	A	106	16 (13,1 %)	54,84
	B	2	9 (81,8 %)	
Lunge	A	83	6 (6,7 %)	38,85
	B	21	25 (54,4 %)	
Gehirn	A	111	19 (14,6 %)	31,35
	B	3	11 (78,6 %)	
sonstige Erkr.	A	86	13 (13,1 %)	21,51
	B	31	27 (46,6 %)	

3.2.3. Diabetische Spätsyndrome

Tabelle 16: diabetesspezifische Folgeerkrankungen

Variable		Überlebende	Tote	χ^2
kein Spätsyndrom	A	82	20 (19,6 %)	AB 16,41
Nephropathie	B	10	15 (60,0 %)	AC 10,51
Makroangiopathie	C	14	14 (50,0 %)	AD 8,31
Gesamtgruppe mit Spätsyndrom	D	37	25 (40,3 %)	

Bei Vorliegen einer Retino- oder Neuropathie unterschied sich die Anzahl der Verstorbenen nicht signifikant von den Überlebenden.

3.2.4. Therapie vor der DKA

Tabelle 17: Therapie vor der Ketoacidose

Variable	Überlebende	Tote	χ^2
Diät (A)	49	9 (15,5 %)	AB 5,53
orale Antidiabetica (B)	29	16 (35,6 %)	AC N.S.
Insulin (C)	75	13 (14,8 %)	BC 7,54
Sulfonylharnstoffe	15	13 (46,4 %)	7,28
keine SH	101	28 (21,7 %)	

Unterschiede in der Letalität zwischen Patienten, die strikte Diät einhielten und denen mit lockerer oder fehlender diätischer Behandlung, waren nicht nachweisbar. Auch Patienten, die mit Biguaniden oder Insulin eingestellt sind, verstarben nicht häufiger oder seltener als die Patienten ohne Therapie.

3.2.5. Klinischer Aufnahmebefund

Tabelle 18: klinischer Aufnahmebefund

Variable	Überlebende	Tote	χ^2
Bewußtseinslage normal A	42	4 (8,7 %)	AB 26,81
comatös B	12	21 (63,6 %)	BC 19,80
somnolent C	63	16 (20,3 %)	AC NS
Haut u. Durchblutung			
normal, gerötet			
gerötet exsikk.	30	2 (6,3 %)	
blaß, cyanot.,			7,65
blaß exsikk,cyan.	76	33 (30,3 %)	
exsikk., exsikk.			
Foetor kein Foetor	29	9 (23,7 %)	6,58
aceton.	69	15 (17,9 %)	
Atmung normal A	28	4 (12,5 %)	AB 4,31
Tachypnoe (>20/min) B	35	17 (32,7 %)	AC 19,80
<12/min C	1	8 (88,9 %)	BC NS

3.2.6. Laborchemische Befunde bei Aufnahme

Tabelle 19: Laborchemische Befunde

Variable	Überlebende $\bar{x}$	s	n	Tote $\bar{x}$	s	n	P
Chlor (mmol/l)	97,9	7,9	102	101,6	13,8	40	$p<0,05$
Kreatinin (mg/dl)	2,7	1,6	112	4,2	2,8	44	$p<0,05$
Harnstoff (mg/dl)	74	45,5	109	171	100,1	41	$p<0,05$
Osmolalität (mmol/kg)	320	25,7	109	352	35,0	41	$p<0,05$
Hämoglobin (g/dl)	15,2	1,9	107	12,0	3,5	38	$p<0,05$
Hämatokrit (%)	44,9	6,2	87	37,6	10,3	36	$p<0,05$
Leukozyten (1000x) (μl)	15,8	10,0	113	16,5	12,4	43	$p<0,05$

				χ^2
Aceton im Urin negativ		3	7 (70,0 %)	23,99
	+++	34	1 (2,9 %)	
Glucose im Urin negativ	A	27	18 (40,0 %)	AB 6,18
	+++ B	43	9 (17,3 %)	AC 4,91
	+,++,+++ C	92	27 (22,7 %)	

Die Durchschnittswerte von Blutzucker, Natrium und Gesamt-Eiweiß unterscheiden sich nicht, jedoch können in unterschiedlichen Konzentrationsbereichen prognostisch bedeutsame Unterschiede nachgewiesen werden:

Tabelle 20: Zusammenhang zwischen unterschiedlichen Konzentrationsbereichen von Blutzucker, Natrium bzw. Eiweiß und Letalität

Variable			Überlebende	Tote	
Blutzucker	A	≤ 500	62	18 (22,5 %)	AB N.S.
(mg/dl)	B	501-1000	53	26 (32,9 %)	AC N.S.
	C	>1000	4	2 (33,3 %)	BC 4,49
Natrium	A	≤ 130	46	10 (17,9 %)	AB N.S.
(mmol/l)	B	131-150	65	23 (26,1 %)	AC 17,22
	C	> 150	5	12 (70,6 %)	BC 12,67
G-Eiweiß		$\leq 6,5$	16	24 (60,0 %)	32,62
(g/dl)		6,6-8,7	91	14 (13,3 %)	

Für die Variablen des Säure-Basenstatus, Natrium, Kalium, Anionendefizit, Phosphor, Harnsäure, Gesamt-Eiweiß, Blutzucker, BSG und Urin-pH konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Überlebenden und später verstorbenen Patienten nachgewiesen werden.

3.2.7. Unterschiede bei Früh- und Spätverstorbenen

Wir untersuchten weiterhin, ob Patienten, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn verstarben, sich bei der stationären Aufnahme in ihren klinischen und laborchemischen Daten von später Verstorbenen wesentlich unterscheiden. Signifikante Unterschiede fanden sich nur in den unten angegebenen Variablen.

Tabelle 21: allgemeine Parameter

Variable	Frühv.	Spätv.	χ^2
Letalität bei Erstaufnahme			
Diab. bekannt	14 (45 %)	17 (55 %)	
Diab. nicht bekannt	10 (83 %)	2 (17 %)	5,11
diab. Spätsyndrom: keines	15 (75 %)	5 (25 %)	7,83
Nephro- + Makroangiopathie	7 (32 %)	15 (68 %)	

Ein eindeutiger Unterschied zwischen Früh- und Spätverstorbenen ist auch zu beobachten, wenn die Patienten neben der diabetischen Ketoacidose an einer Herzkrankheit litten. Trat diese erst während der Ketoacidose als zusätzliche Komplikation auf, führte sie bei allen 6 Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden zum Tod. Bestand sie hingegen schon bei Aufnahme, verstarben 3 Patienten (33,3 %) innerhalb der ersten 72 Stunden, 6 Patienten (66,7 %) später. Bei Patienten, die keine Herzerkrankung hatten, verstarben in jedem Zeitraum 50 %, das entspricht je 3 Patienten.

Tabelle 22a: Aufnahmebefunde

Variable		Frühv.	Spätv.	χ^2/P
Schock	ja	9 (81,8 %)	2 (18,2 %)	6,43
	nein	6 (33,3 %)	12 (66,7 %)	
Herzfrequenz	$\bar{x}$	114,8	112,5	
	s	18,7	28,8	p<0,05
	n	25	20	

Tabelle 22b: laborchemische Befunde bei Aufnahme

Variable		Frühv.	Spätv.	χ^2/P
pH	$\bar{x}$	7,20	7,25	
	s	0,14	0,09	p<0,05
	n	25	20	
Blutzucker	$\bar{x}$	585,8	628,8	
(mg/dl)	s	188,1	283,9	p<0,05
	n	25	20	
Leukozyten	$\bar{x}$	17,2	15,7	
1000x	s	15,6	7,0	p<0,05
	n	24	19	
pH	≤7,10	7 (87,5 %)	1 (12,5 %)	4,02
	>7,10	18 (48,6 %)	19 (51,4 %)	
G-Eiweiß	≤6,5	14 (58,3 %)	10 (41,7 %)	5,14
(g/dl)	>6,5	8 (57,1 %)	6 (42,9 %)	

3.2.8. Unterschiede bei Spätverstorbenen und Überlebenden nach 48 Std. Therapie

Tabelle 23: signifikante Unterschiede in den Laborparametern nach 48 Stunden Therapie zwischen Überlebenden und Spätverstorbenen

Variable	Überlebende			Spätverstorbene			p
	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	
Blutzucker (mg/dl)	256,7	102,3	117	263,4	133,1	20	$p<0,05$
Osmolalität (mmol/kg)	302	17,0	108	340	33,1	18	$p<0,05$
Natrium (mmol/l)	136	6,2	112	142	9,2	19	$p<0,05$
Kreatinin (mg/dl)	1,2	0,70	114	4,3	3,20	19	$p<0,05$
Harnstoff (mg/dl)	44	33,8	113	191	150,2	18	$p<0,05$
Leukozyten (1000x)/(µl)	10,6	11,9	104	11,5	4,3	17	$p<0,05$
Hämatokrit (%)	38,4	4,9	95	34,6	7,4	18	$p<0,05$
Hämoglobin (g/dl)	13,1	1,6	100	10,9	2,3	17	$p<0,05$

3.3. Art der Behandlung als prognostischer Faktor

Zum Vergleich der Wirksamkeit unterschiedlich großer Insulindosen in der Behandlung der diabetischen Ketoacidose unterteilten wir unsere Patienten in drei Gruppen mit unterschiedlichen Insulindosen in den ersten drei Behandlungsstunden. Die beiden Gruppen mit hochdosierter ($\geq$70 IE, n=39) bzw. niedrigdosierter ($\leq$ 40 IE, n=116) Insulintherapie unterschieden sich jedoch bereits statistisch signifikant in den meisten ihrer Ausgangswerte, so daß ein Vergleich nicht möglich ist. Da nicht ausgeschlossen werden konnte, daß nach Einführung der niedrig dosierten Insulinbehandlung in der Medizinischen Klinik die Indikation für eine Behandlung auf der Intensivstation weiter gesteckt worden war als zuvor, wurden neue Patientengruppen gebildet, in denen nur DKA-Episoden berücksichtigt wurden, bei denen der Blut-pH bei der Erstuntersuchung <7,30 lag. Auch diese neu gebildeten Patientenkollektive waren nicht vergleichbar.

Die nachfolgenden Diagramme zeigen deshalb Therapieverläufe von zwei Patienten, die mit einer hohen bzw. niedrigen Insulindosis behandelt wurden, und bei denen diese Unterschiede in den Ausgangswerten nicht bestanden.

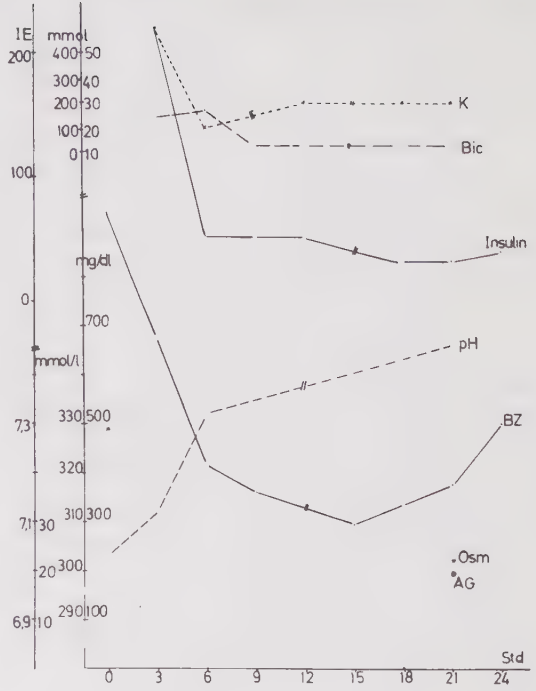
Abbildung 26: obere Diagrammhälfte: Substitutionstherapie in den ersten 24 Stunden
untere Diagrammhälfte: Wirkung der Therapie auf Blutzuckerkonzentration, Osmolalität pH-Wert und Anionendefizit im Blut

A) Pat. I (high dose) 1970
18 J., Diab. bekannt,
Einw.diagnose: DKA,
keine Begleiterkrankung,
bei Aufnahme: somnolent, blaß
exsikk., Kußmaulsche Atmung,
aceton. Foetor
zusätzliche Behandlung:
hypotone Flüssigkeitszufuhr,
Antibioticum

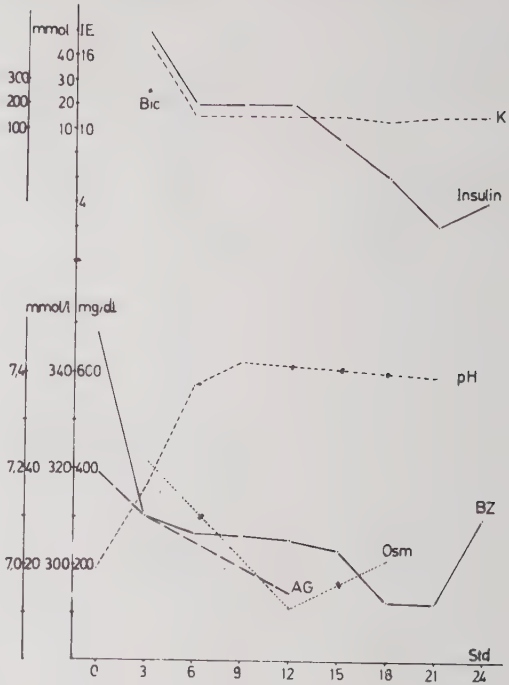
B) Pat. II (low dose) 1981
24 J., Diab. bekannt.
Einw.diagnose: DKA
Harnwegsinfekt.
bei Aufnahme: somnolent,
exsikk. normale Atmung

isotone Flüssigkeitszufuhr, Heparin

	Pat. I	Pat. II	
Insulinverbrauch bis			
pH>7,35	440	26	IE
BZ<200 mg/dl	376	65	
AG<15 mmol	-	46	
Behandlungsdauer bis			
pH>7,35	21	5	Std.
BZ<200 mg/dl	12	16	
AG<15 mmol	21	10	


IE
mmol
200
400
50
300
40
200
30
100
20
0
10
100
K
Bic
Insulin
mg/dl
0
700
mmol/l
pH
330
500
7,3
320
BZ
310
300
7,1
30
20
300
Osm
AG
290
100
6,9
10
Std
0
3
6
9
12
15
18
21
24

Pat. I


mmol
IE
40
16
300
30
200
20
100
10
4
Bic
K
Insulin
mmol/l
mg/dl
7,4
340
600
pH
7,2
40
320
400
BZ
Osm
7,0
20
300
200
AG
Std
0
3
6
9
12
15
18
21
24

Pat. II

3.3.2.

Die nachfolgenden Tabellen geben einen Überblick über die durchschnittliche Behandlungsdauer bis zur Normalisierung wichtiger Laborparameter (Blutzucker, pH, Anionendefizit), sowie die dabei benötigte Insulinmengen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in der Gruppe der hochdosiert Behandelten signifikant mehr schwere Comafälle vorkamen als bei den niedrigdosiert Behandelten.

Tabelle 24: Behandlungsdauer bis (Std.)

		Gesamt			Überl.			Tote		
		$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
pH > 7,35	H.D.	10,3	9,88	32	11,4	10,84	25	6,5	3,58	7
	L.D.	12,2	9,15	110	11,2	7,89	83	15,2	11,91	27
			(n.s.)			(s)		(s)		
BZ < 200 mg/dl	H.D.	11,2	4,72	33	11,7	5,13	26	9,1	1,86	7
	L.D.	14,9	12,85	109	13,5	11,97	85	19,9	14,78	24
			(s)			(s)		(s)		
AG < 15 mmol/l	H.D.	16,6	5,69	19	16,1	5,71	17	21,0	4,24	2
	L.D.	14,8	13,68	86	13,7	12,20	70	19,4	18,65	16
			(s)			(s)		(n.s.)		

Tabelle 25: Insulinverbrauch bis (IE)

		Gesamt			Überl.			Tote		
		$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n	$\bar{x}$	s	n
pH > 7,35	H.D.	285	174,9	30	274	168,2	23	318	205,9	7
	L.D.	56	43,7	110	49	31,0	82	77	65,0	28
			(s)			(s)		(s)		
BZ < 200 mg/dl	H.D.	319	195,6	32	301	196,9	25	382	190,7	7
	L.D.	74	86,1	114	59	36,6	85	117	152,5	29
			(s)			(s)		(n.s.)		
AG < 15 mmol/l	H.D.	319	209,5	19	287	181,3	17	594	308,3	2
	L.D.	67	61,0	93	55	41,2	70	105	90,8	23

Es bestand dabei kein Unterschied im Anteil der Verstorbenen (13 (33,3 %) gegenüber 31 (26,8 %)).
Der Vergleich der Behandlungsdauer und der benötigten Insulinmenge bei Überlebenden und Verstorbenen in der Gruppe der

hochdosiert bzw. niedrig dosiert Behandelten ergab signifikante Unterschiede in der Behandlungsdauer bis zur Normalisierung von pH und Blutzuckerkonzentration; bei den niedrig dosiert Behandelten in der Behandlungsdauer bis pH>7,35 und AG<15 mmol/l, sowie bei der Insulinmenge, die bis zum Erreichen des Normbereiches von pH, Blutzuckerkonzentration und Anionendefizit benötigt wurde.

3.3.3.

Um besser vergleichbare Ausgangswerte zu erhalten, wurde der Severitätsindex nach PENSE (1971) für alle Episoden berechnet.
In der Gruppe der schwersten Comafälle (Index>4) waren signifikante Unterschiede noch bei den Konzentrationen von Harnstoff, Gesamt-Eiweiß und Blutzucker nachweisbar; in der mittleren Gruppe (Index = 4) beim Kohlendioxidpartialdruck; in der Gruppe mit der leichtesten Ausprägung noch bei der Blutzuckerkonzentration und Körpertemperatur.

Tabelle 26: Dauer der Comabehandlung (Std.)

		Index >4			Index = 4			Index <4		
		H.D.	L.D.		H.D.	L.D.		H.D.	L.D.	
pH >7,35	$\bar{x}$	9,4	12,4		6,3	8,6		14,8	12,6	
	s	8,6	11,9	n.s.	3,8	5,6	n.s.	13,5	8,2	s
	n	14	30		8	12		10	68	
BZ <200mg/dl	$\bar{x}$	9,8	17,0		12,8	21,2		12,0	13,1	
	s	3,7	11,6	s	3,4	19,4		6,3	12,0	s
	n	15	30		7	10		11	69	
AG <15mmol/l	$\bar{x}$	17,1	17,4		13,5	12,1		17,6	14,0	
	s	6,4	17,1	s	3,9	6,4	n.s.	5,9	12,6	s
	n	7	24		4	6		8	56	
Beherrschen	$\bar{x}$	4,2	3,5		4,8	3,6		7,4	4,2	
der DKA	s	3,5	2,7	n.s.	6,4	2,1	s	6,2	3,6	s
(Tage)	n	17	30		9	13		12	62	

Tabelle 27: Insulinverbrauch (IE) bis

		Index > 4			Index = 4			Index < 4		
		H.D.	L.D.		H.D.	L.D.		H.D.	L.D.	
pH >7,35	$\bar{x}$	293	59		278	42		278	56	
	s	223,1	49,6	s	92,1	25,0	s	169,1	43,3	s
	n	13	31		8	11		9	68	
BZ <200 mg/dl	$\bar{x}$	318	85		362	75		289	59	
	s	208,2	69,6	s	84,1	52,7	n.s.	239,1	47,5	s
	n	15	33		7	12		10	58	
AG <15 mmol/l	$\bar{x}$	369	87		327	54		258	68	
	s	274,9	84,8	s	79,5	24,7	s	180,6	97,5	s
	n	8	28		4	7		7	69	

3.3.3.2.

Die folgenden Abbildungen geben einen Überblick über die zusätzlich durchgeführte Substitutionstherapie sowie die entsprechenden Laborparameter bei den Patienten mit einem Indexwert>4.

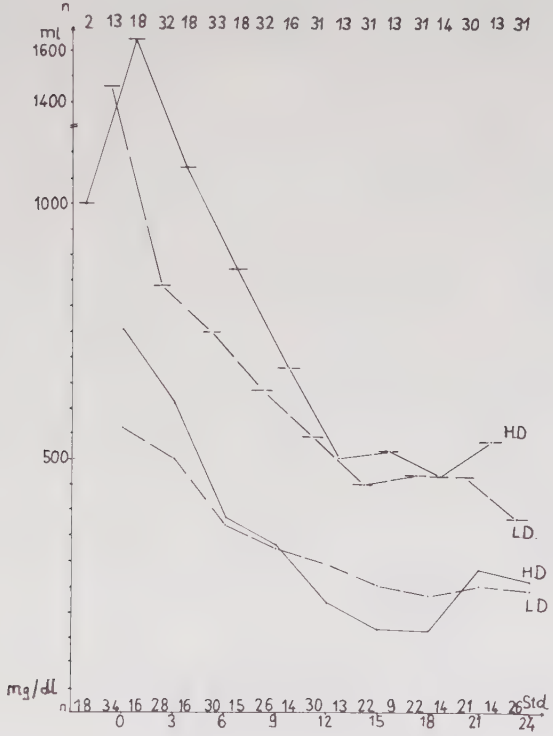


Abbildung 27: Flüssigkeitszufuhr (⌐¯) und Blutzuckerkonzentration in den ersten 24 Therapiestunden bei hochdosierter (H.D.) bzw. niedrig dosierter (L.D.) Insulintherapie

Abbildung 28: Säulendiagramm mit der Bicarbonatsubstitution bei hochdosierter (offene Fläche) und niedrig dosierter (schraffierte Fläche) Insulintherapie. 2 Patienten der letzteren Gruppe erhielten schon vor Therapiebeginn im Mittel 150 mmol (± 141,4) Bicarbonat.
- Verlauf der Bicarbonatkonzentration im Blut

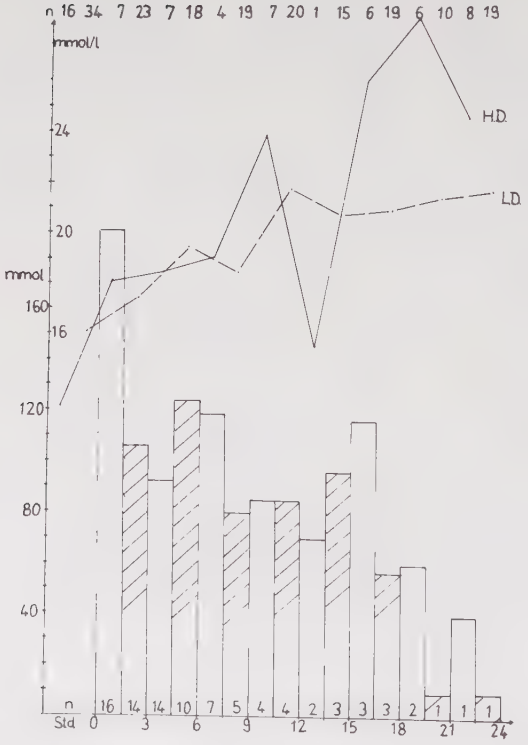
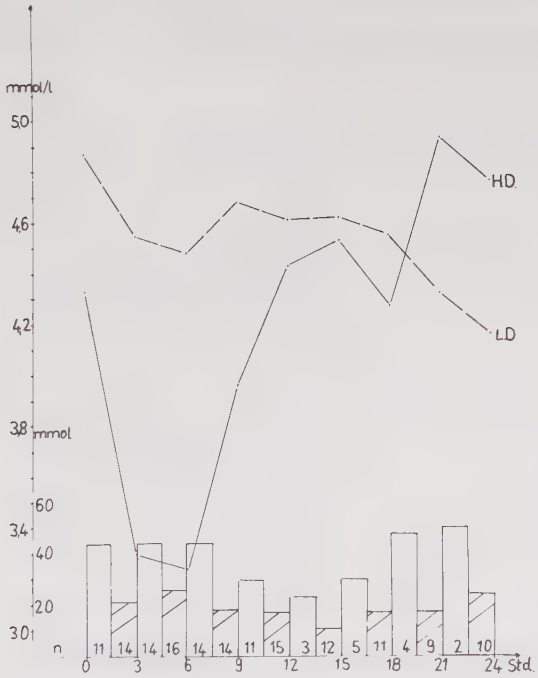


Abbildung 29: Säulendiagramm der Kaliumsubstitution. Vor Therapiebeginn erhielt 1 Patient mit hochdosierter Insulintherapie (offene Fläche) 60 mmol Kalium und 5 Patienten mit niedriger Insulintherapie (schraffierte Fläche) durchschnittlich 36 mmol Kalium (± 30,0).
- Verlauf der Kaliumkonzentration im Blut



3.4. Überprüfung des PENSE-Index

Zur Überprüfung des PENSE-Index teilten wir unsere Patienten nach dem von ihm angegebenen Schema ein (PENSE et al. 1971).

Lebensalter>55 Jahre	2 Punkte
Bewußtlosigkeit	2 Punkte
schwere Komplikation	2 Punkte
Pulsfrequenz>96/min	1 Punkt
Blutzucker>600 mg/dl	1 Punkt

Indexwert = Summe der Punkte

Als schwere Komplikationen traten dabei die folgenden Erkrankungen auf:

Herz-Kreislauf:	Herzinfarkt
	Myokarditis
	schwere KHK
	dekompensierte Herzinsuffizienz
	Volumenmangelschock
	Verbrauchskoagulopathie
	Z.n. Reanimation
	Embolie
	Thrombose
	Ösophagusvarizenblutung
Lunge:	Bronchopneumonie
	chronische Emphysembronchitis
	Tuberculose
	Lungenödem
	Pneumothorax
Abdomen	akute Gastroenteritis
	Salmonellose
	chron. aggr. Hepatitis
	abszedierende Cholecystolithiasis
	akute Pankreatitis
	hämorrhagisch nekrotisierende Pankreatitis
	perforiertes Ulcus duodeni
	Pyelonephritis (akut und chronisch)
	akutes Nierenversagen

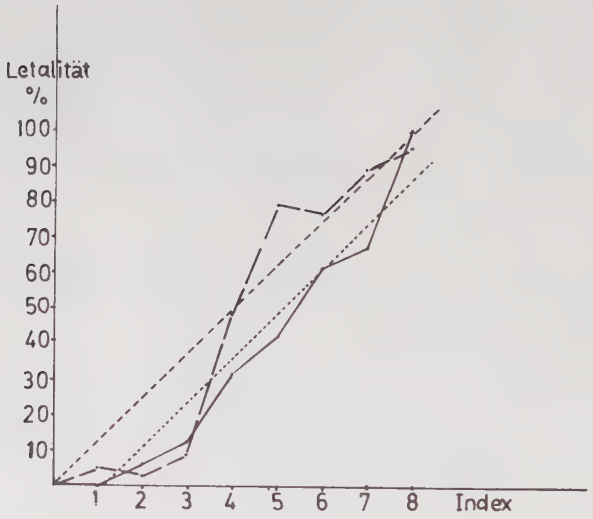
Gehirn:	Subarachnoidalblutung
	mesencephal-pontinisches Syndrom
	Hirnstammsyndrom nach Massenblutung
	Apoplex
sonstige:	Sepsis
	Verbrennungen + Steroidbehandlung
	Gangrän
	Mammaphlegmone
	Frakturen mit nachfolgender Operation
	Glaukomanfall mit Operation
	Tumoren, z. T. mit Metastasierung
	Gravidität
	Guillain Barré

nicht gewertet wurden: Infekt der oberen Luftwege, Angina tonsillaris, Sinusitis, Gastritis, Röteln, Mumps, diabetische Folgeerkrankungen.

Tabelle 28: Verteilung der DKA-Episoden bei Anwendung des PENSE-Index in der eigenen Studie vgl. mit der PENSE-Studie.

Index-wert	Total		Letale Verläufe	
	eigene Studie	Pense St.	eigene St.	Pense St.
0	12	8	0	0
1	25	21	0	1 (5 %)
2	16	30	1 (6,3 %)	1 (3 %)
3	35	22	4 (11,4 %)	2 (9 %)
4	22	25	7 (31,8 %)	12 (48 %)
5	25	29	13 (42,0 %)	23 (79 %)
6	18	29	11 (61,1 %)	22 (76 %)
7	6	9	4 (66,7 %)	8 (89 %)
8	5	20	5 (100 %)	19 (95 %)

Abbildung 30: Korrelation zwischen Indexwert und Letalität
eigene Kurve (_____) mit Regressionsgerade (...)
Kurve nach der Studie von PENSE (__ __ __)
Proportionalitätsgerade (_____)



3.5. Änderung des Erscheinungsbildes im Lauf der Jahre

3.5.1.

Die Häufigkeit der Aufnahmen, ihre Geschlechtsverteilung, das Alter der Patienten, das Alter der Erstmanifestation des Diabetes und die Häufigkeit von Manifestationscomata änderte sich im Lauf des Beobachtungszeitraumes nicht wesentlich.

Signifikant unterschiedlich waren jedoch die folgenden Parameter:

Tabelle 29: allgemeine Variablen, die sich im Beobachtungszeitraum signifikant verbesserten

Variablen		1969-72 (I)	1973-77 (II)	1978-81 (III)		
Diabetesdauer bis zur	$\bar{x}$	5,64	8,86	10,27	I-II	n.s.
DKA	s	5,40	5,80	7,79	II-III	s
(Jahre)	n	42	58	44	I-III	s
Beginn der Symptomatik	$\bar{x}$	5,86	2,72	1,75	I-II	s
bis zur Diagnose	s	5,60	3,16	0,97	II-III	s
(Tage)	n	43	60	47	I-III	s
Behandl.dauer vom	$\bar{x}$	6,21	3,80	3,49	I-II	s
Symptombeginn bis zum	s	5,65	3,21	1,77	II-III	s
Beherrschen der DKA	n	43	60	49	I-III	s
Zeitraum v. Klinikaufn.	$\bar{x}$	55,68	81,29	25,63	I-II	s
bis Therapiebeginn	s	50,88	122,39	22,42	II-III	s
(min)	n	44	58	56	I-III	s

Trends, die noch nicht signifikant sind, werden bei folgenden Parametern erkennbar:

Einweisungsdiagnose		I	II	III
DKA + mit Diab.zush.		27	41	45
nicht mit Diab.zush.		13	18	11
Schock	ja	10	7	6
	nein	32	49	36

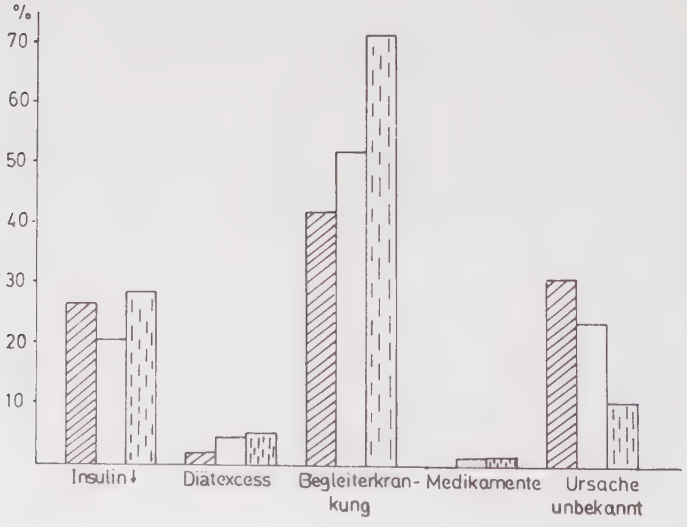
3.5.2.

Tabelle 30: in der Diabetestherapie vor Auftreten der Ketoacidose bestand lediglich in der Biguanidtherapie ein Unterschied

	I	II	III	
Biguanide	5	10	2	I-II n.s.
keine Biguanide	40	49	52	II-III s
				I-III n.s.

3.5.3.

Abbildung 31: Das untenstehende Schaubild gibt einen Überblick über die auslösende Ursachen der DKA. Es traten dabei keine signifikanten Unterschiede auf.
1969-72: schraffierte Fläche; 1973-77: offene Fläche; 1978-81: gestrichelte Fläche



3.5.4.

Die Multimorbidität des einzelnen Patienten stieg zwischen dem ersten und letzten Zeitraum signifikant an, was v. a. auf einen Anstieg der Lungenerkrankungen zurückzuführen ist. Dabei ändert sich aber die prozentuale Zahl der Verstorbenen nicht wesentlich, deutet jedoch sogar eine leichte Abnahme an.

	I	II	III
Anzahl der Erkrankungen	70	130	148
Gesamtzahl der Pat.	45	63	56
Letale Verläufe	11	21	13

Erkrankungen während oder bei DKA-Beginn

	I	II	III
Herz	10	19	25
Niere	18	30	25
Leber	7	14	16
Lunge	14	27	37
Gehirn	7	8	19
sonstige	14	32	26

Tabelle 31: Auch beim diabetischen Spätsyndrom war eine Zunahme zu beobachten

	I	II	III		
diab. Spätsyndrom	11	24	27	I-III	n.s.
kein Spätsyndrom	34	39	29	II-III	n.s.
				I-III	s

I = 1969-72, II = 1973-77, III = 1978-81

3.5.5. Aufnahmedaten

Tabelle 32: Bei den klinischen Befunden zeigt sich ein signifikant zunehmend besserer Bewußtseinszustand bei Aufnahme

	I	II	III		
Bewußtsein normal	11	14	21	I-II	n.s.
comatös	17	9	7	II-III	n.s.
				I-III	s

Auch in den Laborwerten zeigte sich eine signifikante Verbesserung bei den folgenden Variablen:

Tabelle 33: Laborparameter bei Aufnahme, die sich im Lauf des Beobachtungszeitraumes signifikant änderten.

Variable		$\bar{x}$	s	n		
pCO_2	I	24,6	9,14	41	I-II	n.s.
	II	26,7	10,20	63	II-III	n.s.
	III	25,6	11,81	55	I-III	s
Natrium	I	137	13,9	44	I-II	s
(mmol/l)	II	135	10,2	63	II-III	n.s.
	III	135	10,5	54	I-III	s
Blutzucker	I	660	267,1	45	I-II	s
(mg/dl)	II	526	172,6	63	II-III	n.s.
	III	527	170,2	56	I-III	s
Osmolalität	I	340	41,6	33	I-II	s
(mmol/kg)	II	327	30,3	63	II-III	n.s.
	III	325	24,8	54	I-III	s
Kreatinin	I	4,2	2,43	40	I-II	s
(mg/dl)	II	2,7	1,92	63	II-III	n.s.
	III	2,7	1,78	53	I-III	s
Harnstoff	I	110	71,6	33	I-II	s
(mg/dl)	II	106	99,5	63	II-III	s
	III	87	46,5	54	I-III	s
Leukozyten	I	16,5	8,24	44	I-II	s
1000x	II	14,7	5,57	58	II-III	s
	III	17,0	15,59	54	I-III	s

I = 1969-72; II = 1973-77; III = 1978-81

3.5.6.

Bei der Entlassung wurden signifikant weniger Patienten auf orale Antidiabetica eingestellt.

Tabelle 34: Anzahl der Patienten, die bei Entlassung orale Antidiabetica erhielten

	I	II	III		
Sulfonylharnstoff	7	2	1	I-II	s
kein SH.	38	53	54	II-III	n.s.
				I-III	s
Biguanide	6	3	0	I-II	n.s.
keine Biguanide	38	53	55	II-III	n.s.
				I-III	s

3.5.7.

Tabelle 35: Von 1973-77 war der stationäre Aufenthalt signifikant kürzer als in den Zeiträumen davor und danach.

	$\bar{x}$	s	n		
I	23,4	19,74	45	I-II	s
II	19,7	14,45	62	II-III	s
III	23,3	19,62	55	I-III	n.s.

I = 1969-72; II = 1973-77; III = 1978-81

IV. DISKUSSION

4.1. Prognostisch bedeutsame Variablen

4.1.1. Zeitpunkt der Erkrankung

Die Anzahl der Patienten mit diabetischer Ketoacidose, die bei uns stationär behandelt wurden, beträgt im untersuchten Zeitraum durchschnittlich 13 Fälle pro Jahr. Die leichte Häufung in den Herbstmonaten läßt sich auf die in dieser Jahreszeit vermehrt vorkommenden Infektionskrankheiten zurückführen, die ja eine Hauptursache der DKA darstellen. Diese Korrelation beschrieb auch COLLEN 1942; während bei ihm am häufigsten im Dezember Patienten an einer DKA erkrankten, wurden bei uns in diesem Monat die wenigsten Episoden verzeichnet; bei unserer Untersuchung lag der Häufigkeitsgipfel im Oktober/November.
Ebenfalls auf die auslösende Ursache zurückführen läßt sich die Beobachtung, daß Patienten aus dem Universitätsklinikum oder einem auswärtigen Krankenhaus an bestimmten Wochentagen häufiger mit einer diabetischen Ketoacidose überwiesen wurden. Während bei den am Donnerstag und Freitag entgleisten Patienten eine Operation unmittelbar vorausging, muß für die vermehrten Entgleisungen am Sonntag und Montag eine verminderte postoperative Überwachung des Diabetes am Wochenende verantwortlich gemacht werden.

4.1.2. Geschlecht

Während mehrere Autoren von einem deutlich häufigeren Vorkommen der DKA sowie einer höheren Letalität bei Frauen berichten, sind bei unseren untersuchten Episoden, bei einer leicht erhöhten Erkrankungshäufigkeit von Frauen, prozentual mehr Männer verstorben.

Tabelle 36: Häufigkeit der DKA und Letalität in Abhängigkeit des Geschlechts

	Episoden		Patienten	
	Frauen	Männer	Frauen	Männer
SACHSSE, PETRIDES ges.			191 (71,8 %)	75 (28,2 %)
(1954) verst.			29 (15,2 %)	6 (8,0 %)
PRACHAR et al (1975) ges.	433 (57,6 %)	319 (42,4 %)	340 (56,6 %)	262 (43,4 %)
verst.			73 (21,5 %)	28 (10,7 %)
eigene U. ges.	90 (54,9 %)	74 (45,1 %)	75 (54,4 %)	63 (45,6 %)
verst.			22 (29,3 %)	23 (36,5 %)

ges.: gesamt; verst.: verstorben; U.: Untersuchung

4.1.3. Alter

Die prognostische Bedeutung des Alters wird allgemein anerkannt. COLLEN (1942) stellt anhand seiner Untersuchungen eine direkte Korrelation zwischen Alter und Letalität her, sodaß bei einem 80-jährigen Patienten die Letalität doppelt so groß wie bei einem 40-jährigen sei. PENSE et al. (1971) fand einen sprunghaften Anstieg der Letalität bei über 55-jährigen Patienten.
Das Durchschnittsalter unserer Patienten beträgt wie bei PRACHAR et al. (1975) 48 Jahre. Dabei ist aber bei unseren Patienten keine erhöhte Erkrankungshäufigkeit jenseits des fünfzigsten Lebensjahres festzustellen. 82 Patienten sind bei Aufnahme jünger als 50 Jahre, 82 älter.
Der signifikante Unterschied zwischen den Überlebenden ($\bar{x}$ = 43 J.) und den Verstorbenen ($\bar{x}$ = 62 J.) ist auf Abb. 1 dargestellt. Bei ZIEVE & HILL (1953) ist das Alter der Faktor mit der größten prognostischen Bedeutung. (Überlebende $\bar{x}$ = 31,5 J.; Verstorbene: $\bar{x}$ = 53,5 Jahre). Wie ESSELIER

et al. (1952), der bei seinen Patienten unter 40 Jahren eine Letalität von 8 % im Gegensatz zu 60 % bei den über Vierzigjährigen angibt, RABINOWITCH et al. (1939) 11,4 % bzw. 48,5 %, COLLEN (1942) 19,8 % bzw. 50,4 %), ist bei unseren Patienten mit 8,8 % (4 Patienten) bzw. 91,2 % (41 Pat.) ein hochsignifikanter Unterschied zu verzeichnen.

4.1.4. Dauer des Diabetes mellitus

Übereinstimmend mit anderen Untersuchungen (SACHSSE & PETRIDES 1954, ZIEVE & HILL 1953, ESSELIER et al. 1952) konnte bei unseren Patienten kein Zusammenhang zwischen Dauer des Diabetes und Letalität hergestellt werden ($\bar{x}$ = 8,3 Jahre bis zur DKA). Andererseits ist jedoch das Alter bei Erstmanifestation des Diabetes bei den Überlebenden mit 34,3 Jahren deutlich niedriger als bei den Verstorbenen mit 56,4 Jahren. Das unterstreicht die herausragende prognostische Bedeutung des Lebensalters: jüngere Patienten mit einem Diabetes mellitus Typ I haben bessere Überlebenschancen als ältere Patienten mit einem Diabetes mell. Typ II. Die Parameter "richtige oder falsche Einweisungsdiagnose" bzw. "bekannter Diabetes oder Manifestationscoma", deren signifikante Unterschiede aus Tbl. 14 hervorgehen, können dennoch nicht als prognostisch bedeutsame Variablen gewertet werden, da in der Gruppe mit der höheren Letalität auch jene Patienten enthalten sind, die im Rahmen einer anderen schweren Krankheit durch starke Erhöhung der kontrainsulinären Hormone eine diabetische Ketoacidose bekamen.

4.1.5. Diabetesbehandlung vor der DKA

Wie auch PRACHAR et al. (1975) (38 % Letalität von 67 Fällen) konnten wir eine erhöhte Letalität bei den Patienten feststellen, die auf orale Antidiabetica eingestellt waren (s. Tbl. 17), nicht jedoch bei den nur diätetisch behandel-

ten Diabetikern. (PRACHAR et al. 56 % von 23 Patienten). Demgegenüber lag die Letalität bei den Insulinbehandelten bei 14,8 % (PRACHAR et al. 14,6 %). Dies ist darauf zurückzuführen, daß bei Insulinbehandelten Diabetikern die Diagnose einer Ketoacidose schneller gestellt wird. Einen maßgeblichen Einfluß hat aber sicherlich die Tatsache, daß mit oralen Antidiabetica nur Diabetiker des Typs II behandelt werden. In dieser Variablen ist also indirekt das Lebensalter enthalten, dessen prognostische Bedeutung feststeht.
Zweifellos spielt aber eine große Rolle, ob der Diabetes in den Jahren vor Auftreten der Ketoacidose gut oder schlecht eingestellt war. Dies geht aus der signifikant höheren Todesrate derer hervor, die zusätzlich ein diabetisches Spätsyndrom aufweisen. Entscheidend ist dabei v. a. das Vorliegen einer Nephro- und Makroangiopathie.
Keinen negativen Einfluß auf die Letalität im Sinne einer "Vorschädigung" hat jedoch eine schon vorausgegangene Ketoacidose. Im Gegenteil unterstreicht die Tatsache, daß bei wiederholter Aufnahme kein Patient verstarb, wie wichtig es ist, frühzeitig an das Vorliegen einer DKA zu denken.

4.1.6. Auslösende Ursache der DKA

Übereinstimmend mit anderen Autoren (PRACHAR et al. 1975; JULIUS 1975; HOCKADAY & ALBERTI 1972; ASFELDT 1965; ESSELIER et al 1952) zeigt die Tabelle 3 die herausragende Bedeutung einer Begleiterkrankung als auslösende Ursache einer DKA in allen Altersgruppen. Das selbständige Weglassen der notwendigen Insulindosis ist bei den kindlichen und jugendlichen Diabetikern am häufigsten; man kann also annehmen, daß mit zunehmender Einsicht in das Krankheitsbild bei ausreichender Aufklärung dies als Ursache weitgehend vermeidbar ist, ebenso wie Diätexcesse, die als - wenn auch seltene - Ursache nur bei den Diabetikern des Typ II vorkommen. Wie weit diabetogene Medikamente als alleinige Ursache für

eine Ketoacidose verantwortlich gemacht werden können, ist sehr schwer festzustellen, da diese Patienten, wenn diese Medikation für sie erforderlich ist, immer auch eine zusätzliche Erkrankung haben. Obwohl 6 Patienten Glucocorticoide und 1 Patient Glukagon in den 24 Stunden vor Therapiebeginn erhielten, konnte nur bei 2 Patienten ein eindeutiger Zusammenhang zwischen diabetogenem Medikament und Auftreten der Ketoacidose hergestellt werden.

4.1.7. Begleiterkrankungen

Die zusätzlich bestehenden Erkrankungen sind nicht nur die Hauptursache, die zu einer DKA führen, sondern spielen auch für die Prognose die maßgebliche Rolle. In der Tbl. 15 zeigt sich die signifikant schlechtere Prognose bei Patienten, die bei Aufnahme bereits an einer zusätzlichen Erkrankung litten bzw. während ihres stationären Aufenthaltes Komplikationen entwickelten. Bei Aufnahme sind Erkrankungen der Lunge, Niere und Herz am häufigsten. Tritt während der DKA-Behandlung noch eine Komplikation auf, wird die Prognose bei Erkrankungen von Lunge, Herz, Leber und Gehirn in allen Fällen infaust; renale Komplikationen wurden von einem Patienten überlebt. Die Patienten entwickelten ein akutes Nierenversagen, das zum Tode führte. Der Einfluß einer zusätzlichen Erkrankung auf die Prognose wird sehr deutlich, wenn man die Patienten ohne Begleiterkrankung untersucht. Diese 20 Patienten überlebten, obwohl zweimal ein Coma und zweimal ein Schock vorkam und bei dreien die DKA vom einweisenden Arzt nicht erkannt wurde; alles Faktoren also, deren prognostische Bedeutung schon erwähnt wurde bzw. im folgenden aufgeführt wird; deren Bedeutung aber offensichtlich gegenüber den Begleiterkrankungen hintan steht. COLLEN (1942) beschreibt eine Verdoppelung des Letalitätsrisikos bei zusätzlicher Erkrankung; ASFELDT (1965) eine Letalität von 4,4 % ohne, gegenüber 11,8 % mit Begleiterkrankung. Bei unserer eigenen Studie ist dieser Unterschied noch

eindrücklicher: Keiner der 20 Patienten ohne zusätzliche Erkrankung verstarb, während die Letalität bei Vorliegen einer Begleiterkrankung 31 % betrug.

4.1.8. Symptomatik bei Aufnahme

Die Hauptsymptome der Ketoacidose, wie Dehydratation, Kußmaulsche Atmung, Polyurie und Bewußtseinstrübung sind allgemein bekannt. Entscheidend ist es aber, auch bei Symptomen wie Abdominalschmerz, Erbrechen, Sehstörungen und Muskelschmerzen an das Vorliegen einer diabetischen Ketoacidose zu denken (ALBERTI & NATTRASS, 1978). Es konnte aber bei den Patienten, die nur solche uncharakteristischen Beschwerden hatten, keine erhöhte Letalität festgestellt werden, unter Berücksichtigung, daß dies nur bei sehr wenigen Patienten der Fall war.
Daß die Ausprägung des klinischen Bildes bei Aufnahme eine wichtige Rolle für die Prognose spielt, ist unbestritten; unterschiedlich ist dagegen die Bewertung der Einzelfaktoren.

4.1.8.1. Bewußtseinsstörung

Die Bedeutung der Bewußtseinsstörung wird allgemein anerkannt; der Vergleich wird aber dadurch erschwert, daß unterschiedliche Einteilungen des Schweregrades angewendet werden. So unterscheiden ESSELIER et al. (1952), ZIEVE & HILL (1953), RABINOWITCH et al. (1939) und COLLEN (1942): "wach, somnolent, halbbewußtlos (auf Anruf noch reagierend), bewußtlos (auf Schmerzreize noch reagierend) und tief bewußtlos": wobei COLLEN und RABINOWITCH et al. fordern, die erste Gruppe der nicht Bewußtseinsgetrübten gar nicht als Comapatienten zu bezeichnen, da deren Letalität bei ihren Studien 0 % betrug. Im Gegensatz dazu unterscheidet PENSE et al. (1971) nur ein "Präcoma und Vollcoma", da er bei der

Gruppe mit leichter Trübung des Sensoriums keinen Unterschied in der Letalität zu denen mit normaler Bewußtseinslage feststellen konnte. Das entspricht den Ergebnissen unserer Studie. Wir fanden eine signifikant höhere Letalität bei der Gruppe der Comatösen verglichen mit der Gruppe der Somnolenten; während sich die Letalität bei Patienten mit vollem Bewußtsein von der bei Somnolenten, bzw. bei Comatösen mit Reaktion auf Schmerzreize von der bei Patienten ohne jegliche Reaktion nicht signifikant unterscheidet. "Bewußtseinsstörung" bedeutet allerdings nicht zwangsläufig, daß sie durch die Ketoacidose bedingt sein muß. So fallen in unserer Studie beispielsweise auch Patienten darunter, die ein Hirnstammsyndrom oder eine Subarachnoidalblutung haben und dadurch schon vor Entwicklung eines Diabetes und dessen Entgleisung comatös waren.

4.1.8.2.

Auch die enge Korrelation der Letalität zu einem Schock ist immer wieder bestätigt worden. Während aber PENSE et al. (1971) eine erhöhte Letalität bei einer Pulsfrequenz $\geq$96/min feststellte, konnte ESSELIER et al. (1952) keine Beziehung zwischen beiden Parametern erkennen. Auch bei unseren Patienten war beim Vergleich der mittleren Herzfrequenz der Verstorbenen ($\bar{x}$ = 113/min) und der Überlebenden ($\bar{x}$ = 109/min) kein Unterschied nachweisbar.
Ebenso ergab sich bei unserer Studie keine höhere Letalität bei einem systolischen Blutdruck unter 90 mmHg, wie sie von ZIEVE & HILL (1953), ESSELIER et al. (1952) und COLLEN (1942) gefunden wurden, obwohl der durchschnittliche systolische Blutdruck bei den Verstorbenen signifikant niedriger war.

Tabelle 37: Überblick über die Letalitätsraten bei einem hypo- bzw. normotonen Blutdruckverhalten

		ESSELIER (1952)	COLLEN (1942)	RABINOWITCH (1939)	eigene Studie
RR_{syst}	≤90 mmHg	74,0 %	72,2 %	53,8 %	31,3 %
	>90 mmHg	28,5 %	27,6 %	11,5 %	31,3 %

Auch beim diastolischen Blutdruck liegt der Mittelwert bei den Verstorbenen signifikant niedriger als bei den Überlebenden (Tbl. 18). Zusammenfassend wird dieses Ergebnis nochmals deutlich in der signifikant höheren Letalität der Patienten mit einem Schockindex >1. (47,8 % verstarben gegenüber 15,4 % bei denen ohne Schock).
Das gleiche Ergebnis zeigt sich auch bei der Untersuchung der Durchblutung und Haut auf Vorliegen einer Exsikkose. Während bei den Patienten mit normaler oder geröteter Haut niemand starb, bzw. bei geröteter Haut und Exsikkose 2 von 13 Patienten, starben bei denen mit blassem oder cyanotischen Hautkolorit, mit und ohne Exsikkose, insgesamt 30,3 %.

4.1.8.3.

Patienten mit einer Tachypnoe hatten eine signifikant erhöhte Letalität, ebenso wie die beatmeten Patienten, deren Atemfrequenz unter 12/Min betrug. 1 von 9 Patienten überlebte.

4.1.8.4.

Signifikant schlechter ist die Prognose bei Patienten mit acetonämischem Foetor verglichen mit denen ohne Foetor in der Ausatmungsluft. Andererseits verstarben jedoch Patienten mit einer stark positiven Ketonkörperkonzentration im Urin

signifikant seltener als Patienten mit negativem Befund oder Patienten ohne Befund.

4.1.8.5.

Eine signifikante Zunahme der Sterblichkeit ist bei oligurischen und anurischen Patienten zu verzeichnen. Aufgrund der Struktur unseres Auswertungsbogens läßt sich allerdings nicht sicher entscheiden, ob das Nierenversagen Comabedingt oder als Folge der Begleiterkrankungen aufgetreten ist.

4.1.8.6.

Sicher auf Begleiterkrankungen zurückzuführen ist die höhere Körpertemperatur bei den Verstorbenen als Zeichen einer Infektion. Dies steht im Widerspruch zu der Studie von GALE & TATTERSALL (1978), die wie auch GREENAWAY & READ (1958; zit. n. GALE & TATTERSALL) trotz bestehender Infektion bei einer DKA eine normale oder erniedrigte Temperatur erwarten. Sie stellten eine Letalität bei Hypothermie (<33° C) ganz allgemein fest und fanden als deren häufigste Ursache eine Ketoacidose (13 von 19 Patienten). In unserer Studie war die niedrigste Körpertemperatur 33,6° C; der Patient überlebte. Von den 5 Patienten, deren Körpertemperatur weniger als 35,5° C betrug, verstarben zwei.

4.1.8.7.

Ein wenig beachteter klinischer Befund sind die neurologischen Ausfälle, deren große prognostische Bedeutung aus der Tabelle 18 hervorgeht. Dies bestätigt die Befunde von BERTRAM (1932), der selbst bei längerer Bewußtseinstrübung vorhandene Reflexe als günstiges Prognosezeichen einschätzt, und von ESSELIER et al. (1952), der bei Patienten mit Are-

flexie eine Letalität von 62 % gegenüber 16 % bei Patienten mit erhaltenen Reflexen angibt.

4.1.9. Laborwerte bei Aufnahme

4.1.9.1. Blutgasanalyse

Schon COLLEN (1942), ZIEVE & HILL (1953) und ASFELDT (1965) konnten keine eindeutige Beziehung zwischen Letalität und Alkalireserve, gemessen am Gesamt-CO_2, feststellen. ESSELIER et al. (1952) und RABINOWITCH et al. (1939) fanden sogar eine geringere Letalität bei schwerer Acidose.
In der nachfolgenden Tabelle werden die Mittelwerte der letal verlaufenden Erkrankungen denjenigen der überlebenden Patienten gegenübergestellt. Die Ausprägung der Acidose ist bei den verstorbenen Patienten geringer als bei den Überlebenden.

Tabelle 38: Beim Vergleich der Mittelwerte sind die Unterschiede noch nicht signifikant

	pH		pCO_2		Bic		pO_2	
	Ü	T	Ü	T	Ü	T	Ü	T
$\bar{x}$	7,14	7,22	23,4	31,9	11,0	14,8	93	72
s	0,15	0,13	10,1	8,8	5,1	4,6	18,9	17,9
n	119	45	114	45	116	45	97	36

Tabelle 39: Gruppeneinteilung in leichtere und schwere Azidose

			Ü	T	χ^2
pH	≤ 7,10		47	8	6,91
	> 7,10		72	37	
Bic. (mmol)		≤10	52	8	11,97
		>10	64	38	
pCO_2 (mmHg)	A	< 25	72	10	AB = 10,21
	B	25-34	28	16	AC = 26,53
	C	35-46	11	17	BC = 17,31
	(Normalwert)				

4.1.9.2. Blutzucker

Alle bisher veröffentlichen Studien weisen eine größere Letalität bei höheren Blutzuckerwerten auf, obwohl deren Wichtigkeit von BERTRAM (1932) und JOSLIN et al. (1937) nicht so hoch eingeschätzt wird wie z. B. von COLLEN (1942), SACHSSE & PETRIDES (1954) und ESSELIER et al. (1952). So gibt COLLEN (1942) eine Letalität von ca. 50 % an bei Blutzuckerkonzentrationen >800 mg/dl. SACHSSE & PETRIDES (1954) fanden ab Blutzuckerkonzentrationen von 600 mg/dl eine fünfzigprozentige Letalität. Auch PENSE et al. (1971) beschreibt eine signifikant höhere Sterblichkeit bei Blutzuckerkonzentrationen >600 mg/dl.
Bei unserer eigenen Untersuchung ergaben sich weder in den Durchschnittswerten mit 547 mg/dl bei den Überlebenden gegenüber 607 mg/dl bei Verstorbenen, noch beim Vergleich der Gruppe mit Blutzuckerkonzentrationen ≤ 600 mg/dl mit der Gruppe mit Blutzuckerkonzentrationen über 600 mg/dl signifikante Unterschiede (24,3 % bzw. 33,9 % Letalität).
Zu beachten sind dabei die sehr ähnlichen Durchschnittswerte von ZIEVE & HILL (1953) (506 mg/dl gegenüber 616 mg/dl) und DILLON & DYER (1937) (478 mg/dl gegenüber 567 mg/dl), bei denen aber signifikante Unterschiede ($p = 0,05$) vorhanden waren.
Signifikant erhöht war jedoch die Letalität bei Blutzuckerkonzentrationen >1000 mg/dl (2 von 6 Patienten verstarben), verglichen mit Patienten mit Werten zwischen 500 - 1000 mg/dl (26 von 79 Patienten verstarben). Die untenstehende Tabelle zeigt, daß die prozentualen Unterschiede, wie auch die Gesamtletalität, sehr viel geringer sind als bei vorausgegangenen Untersuchungen.

Tabelle 40: Beziehung zwischen Blutzuckerkonzentrationen und Letalität

BZ (mg/dl)	DILLON & DYER (1937) 268	RABINOWITCH et al (1939) 111	COLLEN (1942) 315	ESSELIER et al (1952) 201	eigene Studie 164 Fälle
<500	37,8 %	14,9 %	20,1 %	14 %	22,5 %
500-1000	53,3 %	26,8 %	40,7 %	42 %	32,9 %
>1000	50,0 %	75,0 %	52,6 %	67 %	33,3 %

4.1.9.3. Osmolalität

Während früher häufig eine cerebrale Acidose als Grund für die Bewußtseinstrübung bei der DKA angesehen wurde (POSNER & PLUM, 1967) deuteten die Studien von FULOP et al. (1973) und CLEMENTS jr et al. (1971) auf eine Verknüpfung von Hyperosmolalität und Bewußtseinsstörung hin.
Die Osmolalität ist bestimmt durch die Na^+-,Cl^--, Harnstoff- und Glucosekonzentration (HOCKADAY & ALBERTI, 1972), wobei z. B. ein Anstieg der Blutglucosekonzentration um 100 mg/dl die Plasmaosmolalität um 5,5 mmol/kg erhöht, während ein Anstieg der Harnstoffkonzentration um 6 mg/dl die Osmolalität um 1 mmol/kg erhöht. Obwohl die osmotische Wirkung auf die Zellen auch von der Permeabilität der einzelnen Gewebe für die gelösten Substanzen bzw. von deren osmotischer Wirksamkeit abhängig ist, kann die Plasmaosmolalität als Parameter der Flüssigkeitsverschiebungen im Körper dienen. Soweit keine gemessenen Werte vorlagen, berechneten wir die Osmolalität anhand der Formel

$$2x\ (Na^+ + K^+) + \frac{\text{Glucose mg/dl}}{18} + \frac{\text{Harnstoff mg/dl}}{6}$$

Nach TOMKINS & DORMANDY (1971) liegen die berechneten Werte allerdings leicht niedriger als die gemessenen. Während die Osmolalität der Überlebenden mit 320 mosm/kg an der oberen

Grenze des Normbereichs lag (290-320 mosm/kg), war der Mittelwert der Verstorbenen mit 352 mosm/kg deutlich erhöht.

Unterteilt man die Patienten nach der Osmolalität, werden die Unterschiede der Letalität und damit die prognostische Bedeutung der Plasmaosmolalität noch deutlicher:

Tabelle 41: Beziehung zwischen Osmolalität und Letalität

Osm. (mosm/kg)		O	T	χ^2
A	≤290	6	0	
B	291-320	63	7 (10,0 %)	BC = 22,82
C	>320	40	34 (45,9 %)	

4.1.9.4. Elektrolyte

Den Veränderungen der Osmolalität entsprechen qualitativ die Veränderungen der Natriumkonzentration, obwohl hier die Mittelwerte mit 133,4 mmol/l bei den Überlebenden gegenüber 140,8 mmol/l bei den Toten die schlechtere Prognose einer Hypernatriämie zwar tendenziell anzeigen, sich aber noch nicht signifikant unterscheiden. Während bei unseren Fällen 70,6 % der Patienten (s. a. Tab. 20) mit Hypernatriämie (>150 mmol/l) verstarben (höchster Wert: 175 mmol/l) - also signifikant mehr als bei Patienten mit normaler oder erniedrigter Natriumkonzentration -, verstarb bei ASFELDT (1965) - freilich bei einer geringeren Fallzahl - keiner der 4 Patienten mit Hypernatriämie, 2 von 19 Patienten mit Hyponatriämie und einer von 16 Patienten mit normaler Natriumkonzentration.
Die folgende Tabelle zeigt bei sowohl erhöhter als auch erniedrigter Chloridkonzentration eine signifikant höhere Letalität als bei normaler Konzentration. Die erniedrigten Chloridkonzentrationen können entweder durch ein ketoacidotisch ausgelöstes Erbrechen oder durch Erbrechen im Rahmen einer Begleiterkrankung erklärt werden.

Tabelle 42: Beziehung zwischen Chloridkonzentration und Letalität

Chlor (mmol/l)		O	T	χ^2
A	≤96	37	17 (31,5 %)	AB = 3,82
B	97-110	60	12 (16,7 %)	AC = 7,14
C	>110	5	11 (68,8 %)	BC = 18,39

Dagegen lagen bei ESSELIER et al. (1952), in dessen Studie bei erniedrigtem Serumchlorid 26 % von 43 Patienten, 32 % von 56 Patienten bei normalen bzw. 48 % von 31 Patienten bei erhöhtem Chloridgehalt verstarben, keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen vor.
Die Durchschnittswerte des Kaliums mit 4,8 mmol/l bei den Überlebenden bzw. 4,6 mmol/l bei den Verstorbenen, sowie der Vergleich der Gruppen mit Hypo-, Hyperkaliämie bzw. normaler Kaliumkonzentration zeigten keine signifikanten Unterschiede. Dies läßt sich dadurch erklären, daß die Serumkaliumkonzentration ein schlechter Indikator für das zelluläre Kaliumdefizit ist, da durch Transmineralisation eine Normo- oder Hyperkaliämie vorgetäuscht werden kann.

Tabelle 43: Zwischen Kaliumkonzentration und Letalität kann keine Korrelation hergestellt werden

Kalium (mmol/l)	O	T
≤3,6	17	10
3,7-5,2	57	23
>5,2	42	12

4.1.9.5. Anionendefizit

Das Anionendefizit wird nach der Formel

$$(Na^+) + (K^+) - (Cl^-) - (HCO_3^-) = AG \text{ bestimmt.}$$

In seine Höhe gehen auch die Werte nicht bestimmter Kationen und Anionen wie Ca^{2+}, Mg^{2+}, Eiweiß, Phosphat, Sulfat und organische Säuren ein (OH & CARROLL, 1977; EMMETT & NARINS, 1977). Daraus ergibt sich eine Vielzahl von Ursachen, die eine Veränderung des Anionendefizits hervorrufen können. Bei der diabetischen Ketoacidose kommt es v. a. durch Absinken der Bicarbonatkonzentration bei fehlendem Anstieg der Plasmachloridkonzentration zu einem vergrößterten Anionendefizit.
In unserer Studie läßt sich das Anionendefizit als prognostischer Faktor nicht verwerten. Bei den Überlebenden betrug es 29,7 mmol/l; bei verstorbenen Patienten 28,2 mmol/l.

4.1.9.6. Harnsäure

Durch den erhöhten Proteinkatabolismus und die durch die Ketonkörper gestörte tubuläre Ausscheidung der Harnsäure (HOCKADAY & ALBERTI 1972) ergab sich erwartungsgemäß eine erhöhte Harnsäurekonzentration, die mit 9,4 mg/dl (n = 55) bzw. 12,5 mg/dl (n = 18) sowohl bei den Überlebenden als auch bei den Toten über dem Normbereich lag.

4.1.9.7. Harnpflichtige Substanzen

Entsprechend der prognostischen Bedeutung einer Oligurie bzw. Anurie unterscheiden sich auch die Konzentrationen der harnpflichtigen Substanzen bei Überlebenden und Toten. Eine Korrelation zwischen Letalität und Reststickstoff wird allgemein anerkannt (COLLEN 1942, ZIEVE & HILL 1953, ESSELIER et al. 1952, PENSE et al. 1971); ein direkter Vergleich der Werte ist nicht möglich, da in der Literatur häufig der Reststickstoff angegeben wird, während wir die Konzentrationen von Harnstoff und Kreatinin aufgrund der einfacheren, routinemäßigen Bestimmung einzeln untersucht haben. Dabei ist der Unterschied zwischen den Konzentrationen beim

Harnstoff sehr viel größer als beim Kreatinin (s. Tbl. 19). Erst bei Kreatininwerten >6,0 mg/dl steigt die Letalität signifikant an, wie aus der nachfolgenden Tabelle ersichtlich ist.

Tabelle 44: Beziehung zwischen Kreatininkonzentration und Letalität

Kreatinin (mg/dl)		Ü	T	χ^2
0,5 - 1,2	A	12	3 (20,0 %)	AB = n.s.
1,3 - 6,0	B	94	32 (25,4 %)	BC = 7,78
> 6,0	C	6	9 (60,0 %)	AC = 5,0

Beim Harnstoff fanden wir einen signifikanten Anstieg der Letalität bei Patienten mit Harnstoffkonzentrationen von 51 - 100 mg/dl gegenüber Patienten mit normaler Konzentration bzw. einen zweiten Anstieg bei Konzentrationen zwischen 101 mg/dl und 150 mg/dl. Noch deutlicher ist der Unterschied beim Vergleich der Patienten mit einer Harnstoffkonzentration, die unter bzw. über 100 mg/dl liegt. (9,5 % bzw. 58,2 % Letalität).
Wie wichtig die Harnstoffkonzentration als prognostischer Parameter ist, zeigt auch, daß bei Werten im Normbereich kein einziger Patient verstorben ist, während mit Normwerten der Kreatininkonzentration 3 von 15 Patienten starben.

Tabelle 45: Beziehung zwischen Harnstoffkonzentration und Letalität

Harnstoff (mg/dl)	Ü	T	χ^2
0 - 50	39	0	
51 - 100	47	9	10,4
101 - 150	16	15	n.s.
151 - 200	3	6	n.s.
> 200	4	11	

4.1.9.8. Blutbild

Als Ausdruck der Exsikkose erwartet man bei der diabetischen Ketoacidose eine Hämokonzentration mit Erhöhung des Hämoglobins, Hämatokrits und der Gesamt-Eiweißkonzentration. Bei unserer Untersuchung lagen die Mittelwerte jedoch alle im Normbereich, bei den Verstorbenen sogar signifikant niedriger. Man muß wieder an eine Überlagerung der DKA durch eine Begleiterkrankung denken wie schwere konsumierende Erkrankungen, akute Blutverluste oder Infektionskrankheiten. So verstarben 16 (42,1 %) von 22 Patienten mit einem Hämatokrit ≤ 35 %, jedoch nur einer (20 %) von 5 Patienten mit einem Hk > 55 %; bzw. 13 (92,9 %) von 14 Patienten mit einem Hb ≤ 10 g/dl gegenüber 1 (25 %) von 4 Patienten mit einem Hb > 18 g/dl.
60 % der Patienten mit einem erniedrigten Serumproteinspiegel starben gegenüber nur 13 % der Patienten bei normaler Gesamt-Eiweißkonzentration. Bei nur 27 von 156 Patienten lagen die Leukozytenzahlen im Normbereich. Die Leukozytose war bei Verstorbenen signifikant ausgeprägter als bei Überlebenden. Es läßt sich aber keine gesetzmäßige Beziehung herstellen, ab welcher Leukozytenzahl mit einer erhöhten Letalität zu rechnen ist. Wie weit für die Leukozytose die Ketoacidose oder eine zusätzliche Erkrankung verantwortlich gemacht werden kann, läßt sich dabei nicht entscheiden.

4.1.9.9. Urinstatus

Der Urin-pH hat keine maßgebliche Bedeutung für die Prognose der DKA.
Auffallend ist die signifikant bessere Prognose der Patienten, die einen dreifach positiven Aceton - und, oder Glucosebefund hatten. Dies kann als Hinweis auf die klinisch relevante Bedeutung einer sofortigen Diagnosestellung und Therapieeinleitung verstanden werden. Andererseits ist auch zu erwägen, ob bei den Patienten mit negativem Befund häufiger eine Lactatacidose vorlag, was aus unserem Auswertungsbogen nicht hervorgeht.

4.2. Unterschiede bei Früh- und Spätverstorbenen

In der Literatur schwanken die Angaben zur Letalität innerhalb eines sehr großen Bereichs, da über den Begriff "Comaletalität" unterschiedliche Auffassungen bestehen. So berechnet BERTRAM (1932) die Letalität ohne Berücksichtigung solcher Fälle, "bei denen Begleiterscheinungen vorlagen, die aufgrund des autoptischen Befundes nach Überwindung des Coma den sicheren Tod herbeigeführt hätten". Dagegen bezieht ESSELIER et al. (1952) sehr umfassend alle unkomplizierten und durch Begleiterkrankungen komplizierten Todesfälle, sowie alle innerhalb eines Zeitraums von 12 Tagen nach Behandlungsbeginn Verstorbene in seine Berechnung mit ein, da seiner Meinung nach die ursächliche Bedeutung des Comas bzw. der Begleiterkrankung nicht auseinandergehalten werden kann, und damit willkürlich korrigierte Letalitätsziffern entstehen.
Da bei den Diskussionen über die richtige Behandlung der DKA als Hauptargument immer die niedrige Letalität angeführt wird, ist für einen Vergleich eine eindeutige Definition dieses Begriffes Voraussetzung.
Im Hinblick auf diese Problematik untersuchten wir, ob sich Patienten, die in den ersten 72 Stunden verstarben, in ihrem klinischen Bild oder ihren Laborparametern von Patienten, die später starben, unterscheiden. In unserer Untersuchung verstarben 25 Patienten innerhalb der ersten 72 Stunden, 20 Patienten erst später.

4.2.1.

Die beiden Gruppen unterscheiden sich nur in sehr wenigen Parametern (s. 3.2.7.).
Eine Letalität von 41,6 % (10 Patienten) bei den Frühverstorbenen, deren Diabetes nicht bekannt war gegenüber 10,5 % (2 Patienten) bei den Spätverstorbenen spricht für die Annahme, daß bei ersteren die nicht oder zu spät erkannte Ke-

toacidose eine Rolle bei dem Tod dieser Patienten gespielt hat, während bei den Spätverstorbenen dies nicht mehr festgestellt werden kann. Dieses Ergebnis ist jedoch nur eingeschränkt verwertbar, da der Einfluß einer richtigen oder falschen Einweisungsdiagnose auf die Letalität in den beiden Gruppen bei bekanntem oder unbekanntem Diabetes sich nicht signifikant unterschied. Weiterhin ist zu beachten, wie schon unter 4.1.4. erwähnt, daß bei den Frühverstorbenen auch jene Patienten enthalten sind, die erst präfinal einen Diabetes mit Ketoacidose entwickelt haben.

4.2.2.

Bei den zusätzlich bestehenden Erkrankungen sind alle 6 Patienten, bei denen während des Aufenthaltes noch eine kardiale Komplikation hinzukam, innerhalb der ersten 72 Stunden verstorben. Bei den Erkrankungen anderer Organe ergab sich kein Unterschied in der Anzahl derer, die innerhalb der ersten 72 Stunden oder später verstarben. Da beide Gruppen aber signifikant häufiger zusätzliche Komplikationen als die Überlebenden haben, kann daraus gefolgert werden, daß auch innerhalb der ersten 72 Stunden Patienten an einer Begleiterkrankung verstorben sind (Reanimierte, Patienten mit hämorrhagisch nekrotisierender Pankreatitis, Subarachnoidalblutung und Hirnstammsyndrom nach cerebraler Massenblutung).
Das diabetische Spätsyndrom stellt für die ersten 72 Stunden keine wesentliche Todesursache dar (s. Tab. 21), seine Belastung für den Patienten kommt erst im längeren Krankheitsverlauf zu Tragen. Mikro- und makroangiopathische Veränderungen waren bei kombiniertem Auftreten mit 68 % signifikant häufiger (Mit-)Todesursache bei später Verstorbenen.

4.2.3. Aufnahmebefund

Obwohl PRACHAR et al. (1975) feststellte, daß die Letalität der DKA durch bessere Intensivbehandlung und Schocktherapie gesenkt werden konnte, hat dennoch das Vorliegen eines Schocks immer noch eine große Bedeutung für die Prognose einer DKA. 60 % aller innerhalb der ersten 72 Stunden Verstorbenen, starben an einem Schock. Nur bei 14 % der Spätverstorbenen bzw. 10,8 % der Überlebenden war ein Schock nachweisbar.

4.2.4.

Ein Vergleich der Laborparameter zeigt, wie schon bei der Gesamtgruppe, daß der Grad der bestehenden Acidose für die Prognose untauglich ist. Nur 5 % der Spätverstorbenen haben einen pH-Wert $< 7{,}10$ gegenüber 28 % der Frühverstorbenen und 39,5 % der Überlebenden.
Auch der Blutzucker ist zur Prognosestellung nicht verwertbar, bei Therapiebeginn liegt er bei den Spätverstorbenen signifikant am höchsten, nach 12 Stunden Therapie jedoch bei den Frühverstorbenen.
Die Leukozytenzahl ist bei den Frühverstorbenen signifikant höher; wie schon oben erwähnt können hierfür jedoch mehrere Ursachen verantwortlich sein.
Beim Gesamt-Eiweiß zeigt die ungünstige Prognose einer Hypoproteinämie die Belastung durch eine Krankheit mit erhöhtem Eiweißverbrauch oder -verlust, v. a. auch innerhalb der ersten 72 Stunden, während für die umkomplizierte DKA ja eine Gesamt-Eiweißerhöhung typisch ist.

4.2.5.

Vergleicht man die Laborparamter der Spätverstorbenen nach 48 Stunden Therapie mit denen der Überlebenden, wird er-

neut die prognostische Bedeutung von Osmolalität und harnpflichtigen Substanzen deutlich. Während sich die Durchschnittswerte bei den Überlebenden nun weitgehend normalisiert haben, sind die mittleren Konzentrationen von Harnstoff, Kreatinin und Osmolalität bei den Spätverstorbenen weiterhin hochpathologisch. (3.2.8.) Außerdem haben die Spätverstorbenen im Mittel eine signifikant höhere Blutzuckerkonzentration.
Beim Blutbild läßt sich an der signifikant höheren Leukozytenzahl bzw. dem erniedrigten Hämatokrit und Hämoglobin bei den später verstorbenen Patienten der Einfluß der Begleiterkrankung auf die Prognose einer diabetischen Ketoacidose erkennen.
Anhand der oben genannten Laborparameter zeichnet sich also nach 48 Stunden Therapie ab, welchen weiteren Verlauf die Krankheit nehmen wird.

4.2.6.

Zusammenfassend kann der Schluß gezogen werden, daß anhand von einzelnen Parametern nicht entschieden werden kann, ob der Patient durch die DKA oder eine Begleiterkrankung verstorben ist; das ist nur in der Praxis am gesamten klinischen Bild eventuell möglich. Dies v. a., da Begleiterkrankungen, die keinen Bezug zur DKA haben, sowohl innerhalb der ersten 72 Stunden zum Tode führen können als auch später; das klinische Bild und die charakteristischen Laborparameter der DKA werden also durch eine andere Symptomatik teilweise überdeckt.
Bei unserer Studie ist nur bei 2 Patienten der Tod eindeutig auf die Ketoacidose zurückzuführen. Unsere Angabe zur Letalität umfaßt daher, noch umfassender als bei ESSELIER et al. (1952), alle Patienten, die bei dem stationären Aufenthalt, bei dem eine DKA behandelt wurde, verstorben sind - bis zu 104 Tage nach der Ketoacidose.

4.3. Oberprüfung des PENSE-INDEX

Nachdem die Severitätsindices von RABINOWITCH et al. (1939), COLLEN (1942), ESSELIER et al. (1952) und ZIEVE & HILL (1953) in Vergessenheit geraten sind, versuchte in jüngerer Zeit PENSE et al. (1971) erneut, einen Severitätsindex aufzustellen, um eine Ausgangsbasis für den Vergleich von Angaben zur Letalität und zur Effizienz verschiedener Therapieschemata zu schaffen. Da dieser Index nur am eigenen Krankengut errechnet wurde, überprüften wir seine Anwendbarkeit an unserer Patientengruppe.
Die oben zitierten Autoren versuchten einen Severitätsindex zu erstellen, bei dessen Aufzeichnung der Kurvenverlauf sich möglichst eng der "Ideallinie" - einer linearen Korrelation zwischen Indexwert und Letalität - nähert. Bei allen bisherigen Studien verlief die Severitätskurve im Anfang- und Endteil - also bei den leichten und schweren Fällen - flach ansteigend, während die Proportionalitätsgerade bei den mittelschweren Fällen steil geschnitten wurde. Auch bei PENSE et al. (1971) hat die Severitätskurve einen solchen Verlauf. Der flachverlaufende Anfangsteil entspricht einer guten Prognose; beim Übergang von 3 zu 4 bzw. 4 zu 5 Punkten steigt die Letalität jeweils sprunghaft an, während oberhalb von 4 Punkten der Prozentsatz der Verstorbenen nur noch leicht zunimmt.
Bei der Anwendung des Index auf unsere Patienten fällt auf, daß unsere Kurve die Proportionalitätsgerade erst bei 100 % schneidet, sonst liegen die Letalitätsziffern immer deutlich darunter. Übereinstimmend mit PENSE steigt die Letalität zwischen 3 und 4 bzw. 4 und 5 Punkten stark an, zwischen 7 und 8 Punkten allerdings noch einmal. Vergleicht man jedoch die absoluten Zahlen, besteht zwischen 7 und 8 Punkten kein signifikanter Unterschied in der Anzahl der Verstorbenen. Insgesamt bietet unsere Kurve jedoch einen gleichmäßigeren Anstieg als die Severitätskurven von PENSE und ESSELIER - die Ausgleichsgerade verläuft sogar parallel der Proportionalitätskurve-, wobei jeder Indexwert, abgesehen von

den obersten zwei, durch zahlenmäßig ähnliche Patientengruppen vertreten ist.
Darüberhinaus faßt PENSE et al. (1971) seine errechneten Indexwerte aber in drei Gruppen mit "guter, zweifelhafter und schlechter Prognose" zusammen, da er in dieser Einteilung signifikante Unterschiede in der Letalität von Gruppe zu Gruppe feststellte. Dieser Konzeption entsprechen auch eher die tatsächlich entstandenen Severitätskurven der früheren Autoren, wie oben beschrieben wurde. Diese Einteilung ist bis auf eine Ausnahme bei den Zahlen von PENSE statistisch zu belegen: Während bei einem Indexwert von 0 - 3 bzw. 5 - 8 Punkten keine Unterschiede in der Letalität bestehen, verstarben signifikant mehr Patienten mit einem Indexwert von 4 gegenüber einem Wert von 3. Dieser Unterschied besteht jedoch trotz des graphischen Eindrucks nicht zwischen 4 bzw. 5 Punkten, wodurch das Hinzukommen von nur 1 Indexwert eine unverhältnismäßig starke Gewichtung erhält, da diese Patienten ja schon zur Gruppe mit schlechter Prognose gerechnet werden.
In unserer Studie läßt sich, wie schon die graphische Darstellung andeutet, zwischen zwei nebeneinanderliegenden Indexwerten nie ein signifikanter Unterschied in der Letalität berechnen. Diese ergeben sich nur beim Vergleich der ganzen Gruppen, wie die untenstehende Tabelle zeigt.

Tabelle 46: Beziehung zwischen Indexwert und Letalität, eingeteilt in 3 Gruppen

	eigene Untersuchung			PENSE-Studie		
Index	0	T	χ^2	0	T	χ^2
0-3 Pkte.	83	5	15,24	77	4	27,64
4	12	7		13	12	
5-8	21	33	5,38	15	72	12,51

Anders als PENSE et al. halten wir deshalb eine Prognosestellung im Einzelfall mit Hilfe des Indexwertes für be-

denklich, obwohl die Abweichung nur leicht oberhalb der Zahlen von PENSE liegt: Von den 88 Patienten mit guter Prognose verstarben 5 (PENSE: 4 von 81), von den 54 mit hohem Indexwert überlebten 21 (PENSE: 15 von 87). In 26 Fällen (15,8 %) divergierte demnach der Verlauf von der mit Hilfe des Indexes gestellten Prognose. Es besteht die Gefahr durch eine Einordnung des einzelnen Patienten in ein Klassifikationsschema bei einem Patienten nicht alle intensivmedizinischen Maßnahmen einzuleiten, wenn der letale Ausgang laut Prognoseindex schon mehr oder weniger festgelegt ist, obwohl gerade in dieser Gruppe bei unseren Patienten doch immerhin noch 39 % der Fälle überlebt haben.
Im Hinblick auf die Intention, eine therapeutische Vergleichsbasis für wissenschaftliche Studien zu bekommen, ist der Index jedoch gut geeignet sowohl durch die leichte Berechnung als auch aufgrund der statistisch gesicherten Validität.
Die Tatsache, daß unsere Letalitätszahlen immer deutlich unter der Proportionalitätsgeraden liegen, wäre demnach dahingehend zu interpretieren, daß durch intensive Therapiemaßnahmen die Letalität noch gesenkt werden kann, auch wenn vom klinischen Bild her keine sichtbaren Voraussetzungen vorhanden zu sein scheinen.

4.4. Art der Behandlung als prognostischer Faktor

Bis vor 10 Jahren gab es beinahe die gleiche Anzahl von Therapieschemata für die Behandlung der diabetischen Ketoacidose wie wissenschaftliche Studien über das Thema. Die empfohlene Insulindosis schwankte bei einer initialen Bolusinjektion von 40 - 400 IE und mit ähnlich hoher Dosis im weiteren Verlauf abhängig vom stündlich bestimmten Glucosewert, der Ketostixuntersuchung oder dem klinischen Status. Ebenso bestand über die Applikationsart (i. v., i. m., sc. oder mehrere Darreichungsformen kombiniert) Uneinigkeit. Seit 1972 berichteten viele Autoren (SÖNKSEN et al. 1972,

ALBERTI et al. 1973, PAGE et al. 1974, KIDSON et al. 1974), daß eine niedrige Dauerinfusion von durchschnittlich 5 IE/Std. ebenso wirksam sei wie eine hohe Insulindosis und dabei weniger Gefahren in sich berge. Als Vorteile der niedrigdosierten Dauerinfusion werden ein geringeres Risiko einer iatrogenen Hypoglykämie, ein vorhersagbarer Blutzuckerabfall, das Nichtauftreten eines Dysäquilibriumsyndroms mit konsekutivem Hirnödem, das Fehlen einer ausgeprägten Hypokaliämie und die einfache Handhabung ohne komplizierte Berechnungen angeführt. (KIDSON et al. 1974, DENNIN 1975, CAMPELL et al. 1976, HEBER et al. 1977, AUSTENAT et al. 1979, LUTTERMANN et al. 1979). Da aber in den USA die Tendenz dahin zu gehen schien, mit einer möglichst kleinen stündlichen Insulindosis zu behandeln (CAMPELL et al. 1976, KIDSON et al. 1974) wurde eingewandt, daß es gefährlich sei, im Hinblick auf mögliche Insulinresistenz, erhöhten Bedarf bei Infektionen oder vorhandene Antikörper gegen Insulin das Bestreben zu haben, Insulin möglichst niedrig zu dosieren, da höhere Insulindosen nicht schädlich seien. (PADILLA & LOEB 1977, MEHNERT 1978).

Wir untersuchten bei unseren Patienten die Punkte, die von den Befürwortern der niedrigen Insulintherapie als Vorteile angeführt werden bzw. die von den Kritikern geäußerten Gegenargumente. Da wir im vorigen Abschnitt zu dem Ergebnis kamen, daß die Einteilung nach dem Index von PENSE für Therapiestudien zulässig sei, legten wir sie dem Vergleich zwischen hoch - und niedrig dosierter Insulintherapie zugrunde.

Wie unter 3.3.3. erwähnt, gab es dennoch einige wenige Unterschiede zwischen den Gruppen; jedoch fast ausschließlich in Parametern, deren prognostische Bedeutungslosigkeit unter 3.2. und 4.1. bewiesen wurde. Deshalb ist nur in den Gruppen mit der schlechtesten Prognose die höhere Harnstoffkonzentration bei den hochdosiert Behandelten bedeutsam. Demgegenüber haben die niedrig dosiert Behandelten ein durchschnittlich niedrigeres Gesamt-Eiweiß, auf dessen

schlechtere Prognose in 4.1.9.8. hingewiesen wurde.
Die hochdosierte Insulinbehandlung wurde zwischen 1969 und 1973 durchgeführt, ab 1974 erfolgte eine niedrigdosierte Insulintherapie. Die Tabellen 26 und 27 geben einen Überblick über die jeweilige Behandlungsdauer bis zum Überwinden der Ketoacidose und die dazu benötigte Insulinmenge. In der Gruppe mit der besten Prognose liegt die Behandlungsdauer bei den niedrigdosierten Behandelten signifikant niedriger: bis zum Beherrschen der DKA werden durchschnittlich 3 Tage weniger benötigt. Dabei ist allerdings auch zu berücksichtigen, daß, wie oben schon erwähnt, die hochdosierte Therapie nur bis 1973 durchgeführt wurde, während die niedrig dosierten Episoden kürzere Zeit zurückliegen, und damit u. U. auch eine allgemeine Verbesserung der Intensivtherapie eine Rolle gespielt haben könnte.
Auch bei der Gruppe mit mittlerem Schweregrad können die Patienten mit niederer Insulinbehandlung schneller von der Intensivstation auf eine Normalstation verlegt werden. Bei dieser Gruppe sinkt zwar die Blutzuckerkonzentration langsamer als bei den hochdosiert Behandelten, aber eben dies wird als Vorteil der Behandlung angeführt.
Am wichtigsten ist der Vergleich bei den Gruppen mit schlechter Prognose, da hier die Therapie einen viel entscheidenderen Einfluß auf den Ausgang der Krankheit hat. Auch hier verbleiben die niedrigdosiert Behandelten durchschnittlich etwas kürzer auf der Intensivstation, der Unterschied ist aber nicht mehr signifikant. Für das Erreichen einer Blutzuckerkonzentration unter 200 mg/dl werden im Mittel 7 Stunden mehr, bis zur Normalisierung des pH 3 Stunden mehr bei den niedrig Insulinbehandelten gebraucht. Da die langsamere Blutzuckersenkung aber als Vorteil der niedrigdosierten Therapie gilt, und das Ausmaß einer Acidose keine prognostische Wertigkeit hat, ist dieses Ergebnis weder als Vornoch als Nachteil einer niedrigen Insulintherapie zu werten.

Betrachtet man den Blutzuckerverlauf in den ersten 24 Therapiestunden, zeigt sich, daß bei den hochdosiert Behandelten bei signifikant höheren Ausgangswerten nach 7 - 12 Stunden schon signifikant niedrigere Blutzuckerwerte erreicht werden. Der Blutzuckerabfall bei den Niedrigdosierten ist langsam, stetig und damit vorhersagbar. Da er außerdem nicht so starken Schwankungen unterworfen ist wie bei den hohen Insulindosen, ist er auch physiologischer. Das Argument, daß der langsamere Abfall durch eine i. m. oder s. c. Applikation zustande käme, also durch eine langsamere Resorption aus dem Gewebe (PADILLA & LOEB 1977), ist in unserer Studie nicht haltbar, da in beiden Gruppen ca. 65-70 % eine Infusionsbehandlung oder multiple i. v. Injektionen erhielten, während bei den Niedrigdosierten nur 12 % i. m. oder s. c. Injektionen bekamen gegenüber rund 17 % bei den Hochdosierten. Auch der Einfluß eines unterschiedlichen Hydratationszustandes ist bei unserer Untersuchung ausgeschaltet, da sich bei den beiden Gruppen die zugeführte Flüssigkeitsmenge nicht signifikant unterschied.
Bei der niedrigdosierten Behandlung wird signifikant weniger Kalium benötigt. Dies ist umso bedeutungsvoller, da der Serumkaliumspiegel nur einen schlechten Indikator des Kaliumdefizits darstellt. Die Gefahr eines protrahierten Kaliummangels ist bei der niedrigen Insulintherapie also deutlich geringer. Das nachfolgende Beispiel mag dies verdeutlichen: 6 Stunden nach Behandlungsbeginn liegt bei 8 von 14 Patienten (57 %) mit hochdosierter Insulintherapie die Kaliumkonzentration im Serum $\leq 3{,}2$ mmol/l, während bei den Patienten mit niedriger Insulindosis alle Patienten (n = 11) eine Kaliumkonzentration $> 3{,}6$ mmol/l haben. In Abb. 29 ist der gesamte Verlauf der mittleren Kaliumkonzentration innerhalb der ersten 24 Stunden dargestellt.
Einige der oben genannten Autoren führen als zusätzlichen Vorteil einer niedrig dosierten Insulintherapie an, daß weniger Bicarbonat substituiert werden müßte. Dies läßt sich in unserer Studie nicht untersuchen, da zur gleichen Zeit - unabhängig von der modifizierten Therapie der dia-

betischen Ketoacidose - die Behandlung einer Acidose dahingehend geändert wurde, daß Bicarbonat nur noch bei einem pH unter 7,15 - 7,20 substituiert wurde.
In unserer Studie lassen sich also die oben angeführten Vorteile einer niedrigen Insulinbehandlung bestätigen, wobei eine unterschiedliche Ausgangslage, Flüssigkeitsbehandlung oder Applikationsart - Gegenargumente der Kritiker - ausgeschlossen werden konnten.
Auch bei den Patienten mit zusätzlichen Komplikationen wurde signifikant weniger Insulin benötigt bis zur Beherrschung der Ketoacidose (s. 3.3.3.). Dabei unterschieden sich die Letalitätszahlen nicht signifikant.

Tabelle 47: Letalität in Abhängigkeit einer hoch- bzw. niedrigdosierten Insulinbehandlung

		H.D.	L.D.
Index > 4	O	8 (44,4 %)	12 (35,3 %)
	T	10 (55,6 %)	22 (64,7 %)
Index = 4	O	7 (77,8 %)	8 (61,5 %)
	T	2 (22,2 %)	5 (38,5 %)
Index < 4	O	11 (91,7 %)	65 (94,2 %)
	T	1 (8,3 %)	4 (5,8 %)

Dabei ist noch anzumerken, daß auch die Kritiker der niedrigen Insulintherapie mittlerweile von den extrem hohen Insulindosen abgekommen sind und zwischen 6 - 12 IE/h Insulin - allerdings mit zusätzlichen stündlichen Bolusinjektionen (MEHNERT, 1978) empfehlen.
Unsere Patienten wurden mit durchschnittlich 6 IE/h behandelt, übereinstimmend mit vielen Autoren in der Literatur. (PAGE et al. 1974, LUFT et al. 1976, LUTTERMAN et al. 1979).
Zusammenfassend läßt sich also sagen, daß mit 6 IE/h Insulin eine wirksame und physiologisch adäquate Therapie der Ketoacidose möglich ist, wobei bei der Infusionsbehandlung eine Dosisveränderung jederzeit problemlos möglich ist. Extrem hohe bzw. niedere Insulindosierungen bringen dieser

Behandlung gegenüber keinen erkennbaren Vorteil, jedoch den Nachteil der Unberechenbarkeit der Reaktion des Stoffwechsels.

4.5. Änderung des Erscheinungsbildes der DKA von 1969-1981

Die Dauer eines Diabetes bis zum Auftreten einer Ketoacidose hat von 5 auf 10 Jahre deutlich zugenommen.
Der Zeitraum vom Beginn der ersten Symptome bis zur Stellung der Diagnose sank von fast 6 Tagen auf 1 1/2 Tage signifikant, wie auch der Zeitraum bis zum Therapiebeginn. Ebenso verkürzte sich die Behandlungsdauer auf die Hälfte der ursprünglichen Zeit von 6 auf 3 Tage. Möglicherweise hat eine bessere Unterrichtung des Patienten über seine Krankheit das Auftreten einer DKA deutlich seltener werden lassen. Ebenso bewirkten eine verstärkte Beschäftigung mit den Problemen des Diabetes mellitus seit 1975 wie auch Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Ärzte, daß der Beginn einer Diabetesentgleisung frühzeitig erkannt und rasch eine umfassende Therapie eingeleitet wird, sodaß es gar nicht mehr zur vollen Ausprägung einer Ketoacidose kommt. Dies wird deutlich, wenn man die klinischen und laborchemischen Daten der Patienten bei Aufnahme betrachtet (s. Tbl. 32 und 33). Bewußtseinszustand, pCO_2, Natrium, Blutzucker, Osmolalität und harnpflichtige Substanzen waren zwischen 1978- und 81 signifikant weniger pathologisch als in den Jahren zuvor. Dabei unterschied sich zwar der Anteil der Verstorbenen nicht signifikant, zeigt jedoch ebenfalls eine leichte Verbesserung an. Andererseits nahm die Zahl der Patienten mit einem diabetischen Spätsyndrom deutlich zu.
Bei der Therapie bei Entlassung ist eine zunehmende Abkehr von oralen Antidiabetica, besonders Biguaniden, erkennbar, was mit daraufzurückzuführen ist, daß Biguanide seit 1978 nur noch in Ausnahmefällen therapeutisch angewendet werden dürfen.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Untersuchung wurde retrospektiv an 164 Patienten durchgeführt, die zwischen 1969 - 81 in der Medizinischen Klinik Tübingen zur Behandlung einer diabetischen Ketoacidose stationär aufgenommen worden sind. Auswahlkriterien waren eine Blutzuckerkonzentration $\geq$ 300 mg/dl und pH $\leq$ 7,35 mit konsekutiver Insulinbehandlung, Flüssigkeits- und Elektrolytersatz.

- Die Untersuchung der prognostischen Wertigkeit einzelner Parameter im klinischen und laborchemischen Aufnahmebefund ergab die herausragende Bedeutung zusätzlich bestehender Erkrankungen, mit deren Vorhandensein die Letalität sprunghaft ansteigt. Als weitere entscheidende Variablen sind das Alter des Patienten und das frühzeitige Erkennen der sich entwickelnden Ketoacidose aufzuführen. Ein comatöser Bewußtseinszustand, ein Schock, das Vorliegen einer Atem- oder Niereninsuffizienz sowie neurologische Ausfälle bedeuten ein erhöhtes Risiko. Diesen klinischen Befunden entsprechen die schlechte Prognose eines erhöhten Plasmaosmolalitätspiegels sowie einer Erhöhung der harnpflichtigen Substanzen.
- Der Vergleich von Patienten, die innerhalb der ersten 72 Stunden nach Therapiebeginn verstarben gegenüber Spätverstorbenen zeigte, daß in dieser zeitlichen Unterteilung keine Entscheidung anhand einzelner klinischen oder klinisch-chemischen Variablen möglich ist, ob ein Patient unmittelbar an der DKA verstorben ist oder an einer zusätzlichen Begleiterkrankung ohne direkten Zusammenhang zur Ketoacidose. Es kann demnach keine eindeutige Definition des Begriffes "Letalität bei diabetischer Ketoacidose" geben, da auch bei noch so enger Begriffsbestimmung immer andere Todesursachen miteingehen werden.
- Der von PENSE et al. erstellte Severitätsindex mit der Absicht, damit für Therapiestudien gleiche Ausgangswerte zu erhalten, ist aufgrund unserer Untersuchung gut dafür geeignet, nicht jedoch zur Prognosestellung im Einzelfall.

- Ein Vergleich von Patientenuntergruppen, die entweder mit ≥ 70 IE Insulin in den ersten 3 Therapiestunden oder mit weniger als 40 IE/3h behandelt wurden, ergab, daß mit einer durchschnittlichen Insulindosis von 6 IE/h die Ketoacidose gut behandelbar ist, und weniger Kaliumersatz benötigt wird als bei der herkömmlichen hochdosierten Insulintherapie. Außerdem ist es als vorteilhaft anzusehen, daß die Stoffwechselregulation in allen Parametern allmählicher und stetiger vonstatten geht und damit besser einschätzbar wird als bei der früheren Behandlung.
- Die Betrachtung des Krankheitsbildes im Verlauf der Jahre zeigt, daß mit Hilfe einer guten Unterrichtung des Patienten über seine Krankheit sowie regelmäßigen Fortbildungsveranstaltungen für niedergelassene Ärzte der Zeitraum zwischen Beginn des Diabetes mellitus und Auftreten einer Ketoacidose größer wird, und die Ausprägung des klinischen Bildes noch deutlich geringer ist, wenn der Patient zur stationären Aufnahme kommt.

LITERATURVERZEICHNIS

ALBERTI, K. G. M. M., T. D. R. HOCKADAY, R. C. TURNER:
Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma
Lancet 2 (1973) 515-522

ALBERTI, K. G. M. M., T. D. R. HOCKADAY: Diabetic coma a reappraisal after five years
Clin. Endocrin. Metab. 6 (1977) 421-455

ALBERTI, K. G. M. M., M. NATTRASS: Severe Diabetic Ketoacidosis
Med. Clin. Amer. 62 (1978) 799-814

ASFELDT, V. H.: Ketoacidosis diabetica, a prognostic and therapeutic study of 119 consecutive cases
Dan. Med. Bull. 12 (1965) 103-111

AUSTENAT, E., F. J. ROLLE, K. PUCALKA: Erfahrungen mit der kontinuierlichen Insulininfusion beim Coma und Praecoma diabeticum
Dt. Gesundh.-Wesen 34 (1979) 827-831

BEIGELMANN, P.: Severe diabetic ketoacidosis (diabetic "coma") 482 episodes in 257 patients; experience of three years
Diabetes 20 (1971) 490-500

BERTRAM, F.: Pathogenese und Prognose des Coma diabeticum
Ergebn. inn. Med. u. Kinderheilk. 43 (1932) 258-261

BRADLEY, R. F.: Diabetic Ketoacidosis and Coma
Joslin's Diabetes mellitus, ed. Marble, A., White, P, Bradley, R. F. & Krall, L. P. Lea and Febiger, Philadelphia 1971, 361-416

CAMPELL, L. V., L. LAZARUS, J. H. CASEY, E. W. KRAEGEN:
Routine Use of low-dose intravenous Insulin Infusion in severe hyperglycaemia
Med. J. Aust. 2 (1979) 519-522

CLEMENTS jr. R. S., St. A. BLUMENTHAL, A. D. MORRISON, A. I. WINEGRAD: Increased cerebrospinal fluid pressure during therapy for diabetic acidosis
Trans. Ass. Amer. Phys. 1 (1971) 102-103

COLLEN, M. F.: Mortality in Diabetic Coma
Arch. Int. Med. 70 (1942) 347-368

DENNIN, D. E.: Neue Entwicklungen in der Insulintherapie des diabetischen Koma
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 1667-1670

DILLON, E. S., W. W. DYER: Factors Influencing Prognosis in Diabetic Coma
Ann. Int. Med. 11 (1937) 602-617

EMMETT, M., R. G. NARINS: Clinical use of the anion gap
Medicine (Balt.) 56 (1977) 38-54

ESSELIER, A. F., R. L. JEANNERET, B. J. KOSZEWSKI: Die Prognose des Coma diabeticum
Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 3 (1952) 488-537

FELIG, P.: Diabetic Ketoacidosis
N. Engl. J. Med. 290 (1974) 1360-1363

FISHER, J. N., M. SHAHSHAHANI, A. E. KITABCHI: Diabetic Ketoacidosis: Low-dose Insulin Therapy by Various Routes
N. Engl. J. Med. 297 (1977) 238-241

FULOP, M., H. TANNENBAUM, N. DREYER: Ketotic hyperosmolar coma
Lancet II (1973) 635-638

GALE, E. A. M., R. B. TATTERSALL: Hypothermia: a complication of diabetic Ketoacidosis
Br. Med. J. 2 (1978) 1387-1389

GREENAWAY, J. M., J. READ: zit. n. GALE, E. A. M., R. B. TATTERSALL: Hypothermia: a complication of diabetic Ketoacidosis
Br. Med. J. 2 (1978) 1387-1389

HEBER, D., M. E. MOLITCH, M. A. SPERLING: Low dose continuous insulin therapy for diabetic Ketoacidosis. Prospective comparison with "conventional"insulin therapy.
Arch. Intern. Med. 137 (1977) 1377-1380

HOCKADAY, T. D. R., K. G. M. M. ALBERTI: Diabetic coma
Brit. J. hosp. Med. 7 (1972 a) 183-198

HOCKADAY, T. D. R., K. G. M. M. ALBERTI: Diabetic coma
Clin. Endocrinol. Metab. 1 (1972 b) 751-788

JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE, A. MARBLE, A. P. JOSLIN: Diabetic coma
Arch. Int. Med. 59 (1937) 175-195

JOSLIN, E. P., H. F. ROOT, P. WHITE, A. MARBLE: The Treatment of Diabetes Mellitus, 10. Aufl.
Lea & Febiger, Philadelphia 1959

JULIUS, U.: Coma diabeticum - Klinik und Therapie heute
Dt. Gesundh.-Wesen 30 (1975) 2422-2427

JUNGERMANN, K., H. MÖHLER: Biochemie. Ein Lehrbuch für Studierende der Medizin, Biologie und Pharmazie.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1980, 330

KELLER, U., W. BERGER, R. RITZ, P. TRUOG: Course and prognosis of 86 episodes of diabetic coma
Diabetologia 11 (1975) 93-100

KELLNER, R., D. SAILER, W. EBERLEIN, G. BERG: Nomogramm und Richtwerte für die rechnergesteuerte Therapie bei der acidotischen Hyperglykämie
Verh. D. Ges. Inn. Med. 83 (1977) 1424-1426

KIDSON, W., J. CASEY, E. KRAEGEN, L. LAZARUS: Treatment of Severe Diabetes Mellitus by Insulin Infusion
Br. Med. J. 2 (1974) 691-694

KITABCHI, A. E., V. AYYAGARI, S. M. O. GUERRA, Medical House STAFF: The Efficacy of Low-Dose Versus Conventional Therapy of Insulin for Treatment of Diabetic Ketoacidosis
Ann. Intern. Med. 84 (1976) 633-638

LUFT, D., W. R. SCHUBERT, H. E. REICHENMILLER: Erfahrungen mit einer niedrig dosierten Insulininfusionstherapie bei Praecoma und Coma diabeticum
Dtsch. Med. Wschr. 101 (1976) 1760-1765

LUTTERMANN, J. A., A. A. J. ADRIAANSEN, A. van't LAAR: Treatment of severe diabetic ketoacidosis, a comparative study of two methods
Diabetologia 17 (1979) 17-21

MEHNERT, H.: Therapie des Coma diabeticum
Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 592-594

MEHNERT, H.: Hohe oder niedrige Insulindosen bei der Behandlung des Coma diabeticum? Dtsch. Med. Wschr. 103 (1978) 1581-1583

MUNRO, J. F., I. W. CAMPBELL, A. C. Mc CUISH, L. J. P. DUNCAN: Euglycaemic Diabetic Ketoacidosis Br. Med. J. 2 (1973) 578-580

OH, M. S., H. J. CARROLL: The anion gap N. Engl. J. Med. 297 (1977) 814-817

OWENS, L. B., S. S. ROCKWERN: Prognosis in Diabetic Coma Basic Importance of Mental State Am. J. M. Sc. 198 (1939) 252-260

PADILLA, A. J., J. N. LOEB: "Low-Dose" versus "High-Dose" Insulin Regimens in the Management of uncontrolled Diabetes Am. J. Med. 63 (1977) 843-849

PAGE, Mc. B., K. G. M. M. ALBERTI, R. GREENWOOD, K. GUMAA, T. D. R. HOCKADAY, LOWY, J. D. N. NABORRO, D. A. PYKE, P. H. SÖNKSEN, P. H. WATKINS, T. E. T. WEST: Treatment of Diabetic Coma with Continuous low-dose Infusion of Insulin Br. Med. J. 2 (1974) 687-690

PANZRAM, G., G. PENSE: Prospektive Studie über die Häufigkeit und Sterblichkeit des Coma diabeticum im Bezirk Erfurt Z. Ges. Inn. Med. 27 (1972) 871-875

PENSE, G., G. PANZRAM: Häufigkeit, Ursachen und Letalität des Coma diabeticum. Klin. Bericht über 100 diabetische Comafälle Dtsch. Gesundh.-Wesen 17 (1962) 349-354

PENSE, G., G. PANZRAM: Die Prognose des Coma diabeticum Dtsch. Gesundh.-Wesen 17 (1962) 675

PENSE, G., G. PANZRAM, J. MEINHOLD, D. PISSAREK: Coma diabeticum: ein einfacher Index zur Beurteilung des Schweregrades und der Prognose Schweiz. med. Wschr. 101 (1971) 1275-1278

PETZOLDT, R., C. TRÄBERT, A. WALTHER, K. SCHÜPFLING: Ätiologie und Prognose des Coma diabeticum - eine retrospektive Studie Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77 (1971) 637-640

PITERS, K. M., D. KUMAR, E. PEI, A. N. BESSMAN: Comparison of Continuous and Intermittent Intravenous Insulin Therapies for Diabetic Ketoacidosis
Diabetologia 13 (1977) 317-321

POSNER, J. B., F. PLUM: Spinal fluid pH and neurologic symptoms in systemic acidosis
New Engl. J. Med. 277 (1967) 605-607

PRACHAR, H., H. BRUNEDER, H. NOBIS, W. KORP: Coma diabeticum Bericht über 752 Fälle (1931 bis 1973)
Münch. med. Wschr. 117 (1975) 661-667

RABINOWITCH, J. M., A. F. FOWLER, E. H. BENSLEY: Diabetic Coma (An Investigation of Mortalities and Report of a Severity Index for Comparative Studies)
Ann. Int. Med. 12 (1939) 1403-1428

SACHS, L.: Angewandte Statistik. Statistische Methoden und ihre Anwendungen, 5. Aufl.
Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1978

SACHSSE, B., P. PETRIDES: Zur Prognose des azidotischen Diabetes und zur Frage der klinischen Bedeutung eines sog. Severitätsindex
Ärztl. Wschr. 9 (1954) 515-518

SEMPLE, P. F., C. WHITE, W. G. MANDERSON: Continuous Intravenous Infusion of Small Doses of Insulin in Treatment of Diabetic Ketoacidosis
Brit. med. J. 2 (1974) 694-698

SINGER, P., A. RAHN, V. SCHLIACK: Advantage in Management of Diabetic Coma by Intensive Care
Acta diabet. lat. 14 (1977) 156-163

SÖNKSEN, P. H., M. C. SRIVASTAVA, C. V. TOMPKINS, J. D. N. NABORRO: Growth hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus
Lancet II (1972) 155-160

SOLER, N. G., A. D. WRIGHT, M. G. FITZGERALD, J. M. MALINS: Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis
Lancet I (1975) 1221-1224

TOMKINS, A. M., T. L. DORMANDY: zit. n. HOCKADAY, T. D. R., K. G. M. M. ALBERTI: Diabetic Coma
Brit. J. hosp. Med. 7 (1972 a) 183

WALDHÄUSL, W. K., G. KLEINBERGER: Die Therapie des ketoacidotischen und hyperosmolalen Coma diabeticum
Pharmakotherapie 3 (1980) 129-138

ZIEVE, L., E. HILL: Descriptive characteristics of group of patients with moderate or severe diabetic acidosis
Arch. Int. Med. 92 (1953) 51-62

ZIEVE, L., E. HILL: Prognosis in moderate or severe diabetic acidosis
Arch. Int. Med. 92 (1953) 63-74

ANHANG

Diabetische Ketoacidose (DKA)

1. Fallnummer
2. Kartenart
3. wie häufig in Erfassungszeitraum an DKA erkrankt?
   1=1x, 2=2x etc.
4. Geschlecht (1=männl., 2=weibl.)
5. Alter (Jahre)
6. Erkrankungsjahr
7. D. M. vorher bekannt (o= keine Ang., 1=ja, 2=nein)
8. D. M. Erstmanifestation mit wieviel Jahren?
9. D. M. Dauer von Erstmanifest. bis zur DKA

Diabetesbehandlung vor Auftreten der DKA

10. Diät (o=keine Ang., 1=strikt, 2=locker, 3 keine)
11. Sulfonylharnstoffe (o=keine Ang., 1=Tolb., 2=Gilb., 3=andere SH, 4=keine SH)
12. Biguanide (o=keine Ang., 1=PF, 2=BF, 3=MF, 4=keine BG)
13. Insulin (o=keine Ang., 1=keine Mengenang., 3=kein Ins. sonst exakte Dosisangabe)
14. zusätzlich eingenommene Medikamente (o=keine Ang., 1=Antibiotika, 2=Digitalis, 4=Diuretika, 8=Alkohol, 16=Antihypertens., 32=Koronarther.).

Begleiterkrankungen

15. Herzerkrankungen (o=keine Ang., 1=früher durchgemacht, 2=unmittelbar in zeitl. Zusammenhang mit DKA, 4=bei der Behandlung der DKA aufgetreten, 8=path.-anat. Diagnose
16. Nierenerkrankungen (Code wie 15)
17. Lebererkrankungen (Code wie 15)
18. Lungenerkrankungen (Code wie 15)
19. Gehirn
20. Erkrankungen (Entz.) and. Organe (außer Lu, Ga, Ni)
21. diab. spez. Folgeerkr. (o=keine Ang., 1=Nephro, 2=retino, 4=Neuro, 8=Makroangiopathie

22. DKA ausgelöst durch? o=keine Ang., 1=Insulinzufuhr vermindert, 2=Diätexzess, 4=Begleiterkr., 8=Medikamente
23. Beginn der Symptomatik wieviel Tg. vor Diagnosestellung

Durch Eigenanmnese oder Fremdanamnese eruierbare Beschwerden

24. 1=Schwäche, Müdigk., 2=Appetitlos. 4=Obelkeit
25. 1=Erbrechen 2=abd. Schmerzen 4=Atemnot
26. 1=Somnolenz 2=Sehstörungen 4=Durst
27. 1=Muskelschmerzen 2=Gewichtsverlust 4=Polyurie
28. Zeitraum von Klinikaufnahme bis Diagn. bzw. Therapie (min)

Diabetische Ketoacidose (DKA)

29. Behandlungsdauer, von Therapiebeginn bis pH über 7,35 (Std.)
30. Behandlungsdauer, bis BZ unter 200 mg/dl (Std.)
31. Behandlungsdauer, bis AG unter 15 mmol/l (Std.)
32. Behandlungsdauer vom Symptombeginn bis zum Beherrschen der DKA (Tg)
33. Einweisungsdiagnose (1=DKA, 2=mit D. M. zusammenhängende Krankheit, 4=nicht mit D. M. zusammenhängend)

Objektive klinische Befunde bei der Aufnahme

34. Bewußtseinslage (1=normal, 2=somnolent, 3=Koma mit Rk auf Schmerzreize, 4=Koma ohne Reaktion
35. Hautfarbe und Durchblutung (o=keine Angabe, 1=normal, 2=gerötet, 3=blaß, 4=cyanotisch, 5=gerötet-exsikk., 6=blaß-exsikk., 7=cyan.-exsikk.)
36. Foetor (o=keine Ang., 1=ex ore, 2=aceton., 3=alkohol., 4=hepat., 5=uräm., 6=kein Foetor)
37. Atmung (o=keine Ang., 1=normal, 2=>20/min., 3=Kußmaul, 4=<12/min)
38. Herzfrequenz (zentral) 10 x
39. RR systolisch (mmHg) 10 x
40. RR diastolisch (mmHg) 10 x
41. Körpertemperatur 30° C+
42. Urinproduktion bei Aufnahme
(o=keine Ang., 1=>40 ml/h, 2=<40 ml/h, 3=Anurie)

43. Zentraler Venendruck (cmWs)
44. Schock bei der Aufnahme
(o=keine Ang., 1=ja, d. h. RR unter 100, Puls über 100, 2=nein)
45. Neurologische Ausfälle
(o=keine Angabe, 1=ja, 2=nein)
46. Ausgang der Behandlung (o=keine Ang., 1=überlebt, 2=tot in den ersten 72 h, 3=tot nach mehr als 72 h)

Diabetische Ketoacidose (DKA)
Objektive Befunde

47. Fallnummer
48. Kartenart
49. Körpergröße (cm)
50. Körpergewicht (kg)
51. pH
52. pCO_2 (mmHg)
53. Bikarbonat (mMol/l)
54. Basenexcess (mMol/l)
55. pO_2 (mmHg)
56. Natrium (mmol/l)
57. Kalium (mmol/l)
58. Chlor (mmol/l)
59. Anionendefizit (AG) $Na+K-Cl-HCO_3$
60. Phosphor
61. Kreatinin (mg/dl)
62. Harnstoff (mg/dl)
63. Harnsäure (mg/dl)
64. Gesamt-Eiweiß (g/dl)
65. Hämoglobin (g/dl)
66. Hämatokrit (%)
67. Leukozyten
68. BSG in der ersten Stunde (mm)
69. BSG in der zweiten Stunde (mm)
70. Blutzuckerkonzentration (mg/dl)
71. Osmolalität 2x(Na+K) + Glucose: 18 + Harnstoff: 6

72. Amylase im Serum
73. Diastase im Urin
74. Urin-pH
75. Aceton im Urin (o=keine Ang., 1=+, 2=++, 3=+++, 4=negativ)
76. Glucose im Urin (wie bei 75)

Diabetische Ketoacidose (DKA)

Behandlung und Verlauf

	vor Therapie-beginn	nach 3 Std. von 0-3 Std.	nach 6 Std. nach 4-6 Std.
Fall-Nr.	77	101	125
Kartenart	78	102	126
Blutzucker	79	103	127
Osmolalität	80	104	128
Natrium	81	105	129
Kalium	82	106	130
Chlor	83	107	131
Anion gap	84	108	132
Harnstoff	85	109	133
Kreatinin	86	110	134
pH	87	111	135
pCO_2	88	112	136
Bikarbonat	89	113	137
Basenexcess	90	114	138
Hämatokrit	91	115	139
ZVD	92	116	140
Insulinappl. 1=iv, 2=inf., 4=i.m., 8=sc.	93	117	141
Insulinmenge (IE)	94	118	142
Kaliummenge (mmol)	95	119	143
Bikarbonat (mmol) X10	96	120	144
Flüssigkeit (ml x 10)	97	121	145
Osmol. der zugeführten Flüss. 1=hypo, 2=isoton, 3= hyper	98	122	146
Flüssigk. ausf. (ml x 10)	99	123	147

zusätzl. Therapie
o=keine Ang., 1=AB,
2=Digit., 4=Hepar., 100 124 148
8=Exp., 16=Vasopr.
32=Diuretika

Dieselben Parameter in Variable 149 - 292 nach 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Std.

Behandlung bei Entlassung oder Tod

295. Diät mit wieviel g KH
296. Sulfonylharnstoffe (Code wie bei var.11)
297. Biguanide (Code wie bei var.12)
298. Insulin (Dosisangabe)
299. Insulinart (1=Alt-I., 2=mittellang, 3=lang)
300. Zahl der täglichen I.-Injektionen (n)
301. Dauer der stationären Behandlung (d)
302. Herzfrequenz
303. RR systolisch (mmHg)
304. RR diastolisch (mmHg)
305. Bleibende neurologische Ausfälle (o=keine Ang., 1=ja, 2=nein)
306. Körpergewicht bei Entl.
307. pH nach 48 Std.
308. pCO_2 nach 48 Std.
309. Bikarbonat nach 48 Std.
310. Natrium nach 48 Std.
311. Kalium nach 48 Std.
312. Chlor nach 48 Std.
313. Anionendefizit nach 48 Std.
314. Phosphor nach 48 Std.
315. Kreatinin nach 48 Std.
316. Harnstoff nach 48 Std.
317. Harnsäure nach 48 Std.
318. Gesamt-Eiweiß nach 48 Std.
319. Hämatokrit nach 48 Std.
320. Hämoglobin nach 48 Std.
321. Leukozyten nach 48 Std.

322. Blutzucker nach 48 Std.
323. Osmolarität nach 48 Std.
324. Amylase nach 48 Std.
325. Diastase nach 48 Std. (2^n, s. var. 73)
326. Urin-pH nach 48 Std.

Diabetische Ketoacidose
Klinik und Labor bei Entlassung oder Tod

327. Fallnummer
328. Kartenart
329. pH bei Entl.
330. pCO_2 bei Entl.
331. Bikarbonat bei Entl.
332. Natrium bei Entl.
333. Kalium bei Entl.
334. Chlor bei Entl.
335. Anionendeficit bei Entl.
336. Kreatinin bei Entlassung
337. Harnstoff bei Entlassung

Zur Komabehandlung benötigte Insulinmenge

338. Insulinverbrauch/h bis pH über 7,35
339. Insulinverbrauch, bis BZ unter 200 mg/dl
340. Insulinverbrauch, bis AG unter 15 mmol/l
341. Osmolalität bei der Aufnahme, gemessen
342. Zeitdauer, bis AG unter 15 mmol/l
343. Laktatkonzentration bei Aufnahme

Lebenslauf

Geboren am 06.05.1957 in Tübingen als Tochter des Prof. Dr. med. Albrecht Kossel und seiner Frau Dr. med. Ilse Kossel geb. Schönig.

1964 - 67 Grundschule
1967 - 76 Wildermuth-Gymnasium Tübingen
1976/77 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hohenheim
1977/78 Studium an der Universität Freiburg
Aug. 1978 Ärztliche Vorprüfung
1977 - 83 Studium an der Universität Tübingen
April 1983 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgelegt
Mai 1983 Approbation

Seit August 1983 Assistenzärztin an der Kinderabteilung des Kreiskrankenhauses Freudenstadt.

Druck Köhler Tübingen